



HAL
open science

Marqueurs neurodéveloppementaux, cognition et facteurs environnementaux précoces et tardifs dans le phénotype psychotique des pathologies mentales

Jasmina Mallet

► **To cite this version:**

Jasmina Mallet. Marqueurs neurodéveloppementaux, cognition et facteurs environnementaux précoces et tardifs dans le phénotype psychotique des pathologies mentales. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Sorbonne Paris Cité, 2018. Français. NNT : 2018USPCB231 . tel-03092315

HAL Id: tel-03092315

<https://theses.hal.science/tel-03092315>

Submitted on 2 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Paris Descartes

Ecole doctorale Cognition, Cerveau, Comportement

Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, INSERM U894/ Equipe 1

Marqueurs neurodéveloppementaux, cognition et facteurs environnementaux précoces et tardifs dans le phénotype psychotique des pathologies mentales

Par Jasmina Mallet

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par le Pr Caroline Dubertret, Co-encadrant : Pr Yann Le Strat

Présentée et soutenue publiquement le 17 Décembre 2018 devant un jury composé de :

Brazo, Perrine, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier : Rapporteur

Dervaux, Alain, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier : Rapporteur

Laurent, Claudine, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier :
Examinatrice

Bellivier, Frank, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier : Examinateur

Dubertret, Caroline, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier : Directrice

Le Strat, Yann, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier : Co-encadrant

A mes enfants, Victoria et Ernest, source d'inspiration et de joie

A Olivier, pour son soutien



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

C'est grâce à de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à terme, que chacune de ces personnes soit remerciée même si elle n'est pas citée.

A mon jury :

Je voudrais tout d'abord remercier très sincèrement le Pr Caroline Dubertret, qui a accepté d'encadrer ma thèse. Merci pour ta rigueur scientifique, ton soutien et tes qualités humaines. Tu m'as toujours accordé une grande confiance et une grande liberté tout le long de mon travail. Je te suis extrêmement reconnaissante pour tout ce que tu m'as apporté durant ces plusieurs années passées à tes côtés, notamment dans le transfert de nos réflexions cliniques à la recherche.

Je souhaiterais également remercier le Pr Yann Le Strat, co-encadrant de ce travail de thèse. Tu m'as permis de mener à bien ce travail. Ton soutien, tes conseils et ton écoute m'ont été d'une aide précieuse.

Au Professeur Perrine Brazo qui m'a fait l'honneur et a accepté d'être rapporteur de cette thèse

Au Pr Alain Dervaux, qui m'a fait l'honneur d'être rapporteur de cette thèse, et dont les travaux ont été une source d'inspiration

Au Docteur Claudine Laurent qui m'a fait l'honneur et a accepté d'être examinatrice de ce travail.

Je remercie plus particulièrement le Professeur Frank Bellivier, qui a accepté d'être l'examineur de ce travail ; et qui m'a beaucoup enrichie par ses conseils, sa bienveillance et son enthousiasme durant ces dix dernières années, de mon premier stage d'internat en psychiatrie passé dans son service, aux différentes étapes (CST) de cette thèse.

Aux membres du laboratoire Inserm U894 de l'Institut des Neurosciences et de Psychiatrie de Paris, qui m'a accueillie, et plus particulièrement au Pr Gorwood, pour la confiance qu'il m'a accordée, nos collaborations et son enseignement dans la recherche ; et au Dr Nicolas Ramoz, pour son aide dans les analyses génétiques, sa sympathie et les bons moments passés au labo ou lors des congrès à l'étranger.

Aux membres du laboratoire UMR8246-CNRS (Pr Giros) et Labex BioPsy, qui m'ont également accompagnée depuis quelques mois, pour l'approche translationnelle au modèle animal des hypothèses qui ont naturellement découlé de l'observation de nos premiers travaux cliniques. J'aimerais particulièrement remercier le Dr Eleni Tzavara, pour ses conseils et sa rigueur scientifique dans l'approche translationnelle. Je remercie aussi Victor Gorgievski pour son aide dans les différentes manip, ainsi que tous les étudiants dont la bonne humeur colore l'ambiance parfois terne des journées fastidieuses que requière un travail rigoureux.

Je remercie également toutes les personnes qui ont jalonné mon parcours de clinicienne et m'ont incitée à la recherche en stimulant ma réflexion sur des questions qui se sont posées dans ma pratique : mes collègues et amis N. Mazer, H. Cardot, G.Amar, V. Charlot,

E. Kiesmann, mais également d'autres collègues plus jeunes dont la réflexion enrichit également (S. Guessoum, F. Brunet) ou qui ont pu m'aider logistiquement dans les dernières semaines de rédaction (J. Liewig). Je remercie le Professeur Frédéric Limosin qui m'a fait confiance lorsque j'étais jeune CCA dans son service en me donnant l'opportunité de m'interroger sur la question des addictions dans la schizophrénie. Je remercie globalement tous les collègues très motivés que j'ai croisés au cours des mes différents stages d'externat et d'internat à Paris, que ce soit en psychiatrie ou dans d'autres disciplines.

Les auteurs qui m'ont tout particulièrement inspirée, et dont les travaux sont largement cités dans cette thèse.

Ainsi que le groupe des cliniciens et chercheurs qui travaille dans le réseau des centres experts de la fondation FondaMental, sur le registre des troubles schizophréniques et des troubles bipolaires. Je remercie plus particulièrement Guillaume Fond, qui m'a aidée et soutenue pour la réalisation des premiers travaux sur les données du réseau. Son dynamisme et ses encouragements m'ont beaucoup apporté.

Les patients qui ont accepté de participer à nos études, parfois chronophages et jamais rémunérées, pour faire « avancer la recherche ». Qu'ils trouvent ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A mes proches, à ceux qui ont éveillé ma curiosité mais qui ne pourront pas lire ce travail ; à mes amis : je ne peux pas tous les citer et ne veux pas prendre le risque d'en oublier. Merci pour votre présence à mes côtés

Liste des principales abréviations

ATCD : antécédent

BP : bipolaire

CAN : cannabis

DAT : Dopamine Transporteur

EHI : Edinburgh Handedness Inventory

FACE : Fundamental Advanced Center of Expertise

GWAS : Genome Wide Association Study

HZ : hétérozygote

KO : knock-out

NESARC : National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions

NES : Neurological Evaluation Scale

PLE : Psychosis-Like Experience

SNM : signes neurologiques mineurs

SNP : Single Nucleotid Variant

SZ : schizophrénie

THC : Tétrahydrocannabinol

WAIS : Weschler Adult Intelligence Scale

WT : Wild type

Sommaire

Remerciements	3
Liste des principales abréviations	5
Sommaire	6
Résumé	8
Liste des travaux publiés présentés	11
Introduction	12
I- Contexte scientifique	16
1. La vulnérabilité en psychiatrie.....	16
2. Vulnérabilité au trouble schizophrénique.....	17
3. Facteurs de risque génétique	21
4. Facteurs de risque environnementaux	26
4.1 Facteurs psychosociaux.....	27
4.2 Facteurs environnementaux biologiques.....	29
5. Le Modèle neurodéveloppemental	44
6. Interaction entre facteurs génétiques et environnementaux.....	51
Conclusion	54
II- Problématique et objectifs	55
III- Méthodes d'analyse des marqueurs neurodéveloppementaux et des facteurs de risque	58
1-Population psychiatrique du CHU Louis Mourier	58
1.1 Patients suivis pour un trouble schizophrénique.....	58
1.2 Patients adolescents hospitalisés pour un premier épisode.....	64
2-Population psychiatrique de la Cohorte Nationale du réseau Fondamental.....	66
3-Population générale américaine (Base Nesarc)	72
IV - Résultats et discussion.....	76
1 - Marqueurs neurodéveloppementaux : exemple des signes neurologiques mineurs, de la cognition, et de la latéralité	76
Article 1 : Cognition et signes neurologiques mineurs dans l'étude de l'impact du cannabis sur le développement des troubles schizophréniques	77
Manuscrit: Heavy cannabis use prior psychosis in schizophrenia : clinical, cognitive and neurological evidences for a new endophenotype?.....	79
Article en préparation : Etude et apport de la latéralité comme marqueur neurodéveloppemental dans les troubles schizophréniques et bipolaires	90
2- Impact des facteurs environnementaux sur le phénotype psychotique : exemple du tabac .104	
1-Introduction	104
2-Tabac et trouble schizophrénique	107
Article 2 : un profil thérapeutique et clinique spécifique ?.....	107
Manuscrit : Cigarette smoking and schizophrenia : a specific clinical and therapeutic profile? Results from the Face-Schizophrenia cohort	109

Article 3 : Le tabagisme est associé avec certains traitements antipsychotiques, l’agressivité et le trouble lié à l’usage d’alcool dans la schizophrénie	118
Manuscrit : Tobacco smoking is associated with antipsychotic medication, physical aggressiveness and alcohol use disorder in schizophrenia : results from the Face-SZ national cohort.....	120
Article en préparation : Tabagisme et schizophrénie, impact sur la cognition	130
3- Tabagisme et phénotype psychotique en population générale	138
Article 4 : consommation de tabac et expériences psychotiques en population générale	140
Manuscrit: Tobacco smoking and psychotic-like experiences in a general population sample	142
3- Approche transdiagnostique du phénotype psychotique au cours du 1^{er} épisode, liens avec certains facteurs environnementaux tardifs.....	150
Poster Congrès Français de Psychiatrie 2018 : Expériences psychotiques chez 50 patients adolescents hospitalisés pour la 1ère fois : approche trans-diagnostique et prospective avec la PQ16.....	151
V – Discussion et Perspectives	158
1- Discussion	158
2- Perspectives.....	166
2 .1 Projet CaN-Do	166
2.2- Analyses cliniques complémentaires	171
VI- CONCLUSION	174
Annexes.....	176
Annexe 1 : Prévention primaire : des facteurs de risque contrôlables. Numéro Spécial de la revue Concours Médical « Les schizophrénies »	176
Annexe 2 : Facteurs de risque, Prévention et Dépistage des troubles psychiques de l’enfant à la personne âgée (pour le Référentiel national des ECN).....	181
Annexe 3 : Autres publications de la candidate	190
Bibliographie	194
Table des illustrations.....	216

Résumé

Les maladies mentales représentent un ensemble catégoriel très hétérogène, même au sein d'une entité nosographique. L'approche multifactorielle rend compte de l'hétérogénéité clinique des troubles mentaux et du continuum entre certaines dimensions cliniques, voire entre le normal et le pathologique. Parmi ces dimensions, le phénotype psychotique constitue une dimension essentielle du trouble schizophrénique. L'approche dimensionnelle permet d'envisager la recherche d'expériences psychotiques dans la plupart des troubles mentaux ainsi qu'en population générale. Nous faisons l'hypothèse générale que certains troubles psychiatriques avec symptômes psychotiques pourraient être la résultante de l'interaction entre certains facteurs environnementaux précoces (traumatismes obstétricaux par exemple) et tardifs (consommation de toxiques, traumatismes) et le neurodéveloppement de l'individu.

Un travail initial a été de rappeler les concepts de vulnérabilité en psychiatrie, et de prendre l'exemple du trouble schizophrénique pour réaliser une revue de la littérature sur les facteurs de risque en fonction de leur interaction précoce ou tardive avec le neurodéveloppement. Ensuite, dans le premier axe de recherche de la thèse, nous évaluons certains marqueurs neurodéveloppementaux précoces (signes neurologiques mineurs, latéralité, cognition). Notre premier travail, concerne la caractérisation clinique, neurologique et cognitive de 64 patients souffrant de trouble schizophrénique, en fonction de leur consommation de cannabis ou pas avant le début des troubles. Il apporte des éléments en faveur d'une charge neurodéveloppementale moins lourde chez les patients ayant consommé du cannabis, et de l'impact potentiel de cette substance chez des sujets vulnérables. Notre second travail, préliminaire, concerne l'impact clinique et cognitif de la latéralité chez les patients souffrant de schizophrénie (n=667) et de trouble bipolaire (n=2445). Nous apportons des arguments

pour un poids neurodéveloppemental (mesuré avec cet indice) plus important dans la schizophrénie.

Notre deuxième axe de recherche se concentre sur le tabagisme comme facteur environnemental tardif dans le trouble schizophrénique et le phénotype psychotique. Nous montrons dans deux travaux sur la cohorte FACE-SZ (n=361 ; n=474), que ces patients consomment presque deux fois plus qu'en population générale et qu'ils pourraient représenter un sous-groupe présentant des caractéristiques spécifiques d'un point de vue socio-démographique, clinique et thérapeutique. Dans un troisième travail préliminaire, nous comparons les fonctions cognitives de ces patients (n=785) et montrons que l'hypothèse d'automédication ne peut pas rendre compte à elle seule, de la forte prévalence du tabagisme chez ces patients. Dans un quatrième travail, nous étudions l'impact du tabagisme sur le phénotype psychotique dans une approche dimensionnelle, et montrons une association entre le tabagisme et certaines expériences de type psychotique dans un échantillon représentatif de la population générale américaine (NESARC, n=34653).

Enfin dans un dernier axe de recherche nous nous intéressons au phénotype psychotique dans une population d'adolescents et jeunes adultes hospitalisés pour un premier épisode psychiatrique (n=50). Dans une étude préliminaire, nous montrons une forte prévalence des expériences de type psychotique chez ces jeunes adultes, quel que soit le diagnostic posé six mois à postériori, soulignant le caractère trans-nosographique du phénotype psychotique lors de l'émergence des troubles. L'ensemble de ce travail reflète l'hétérogénéité clinique des maladies mentales et l'importance de l'approche dimensionnelle et trajectorielle pour identifier des facteurs de risque (ou de protection). Les enjeux sont une meilleure compréhension étiopathogénique, des perspectives de prévention, et une prise en charge personnalisée des patients.

Abstract

Mental diseases represent a very heterogeneous categorical group, even within a given nosographic entity. Multifactorial approaches allow accounting for the clinical heterogeneity of mental disorders, the continuum between certain clinical dimensions, and even between the normal and the pathological. Among such dimensions, the psychotic phenotype constitutes an essential dimension of schizophrenic disorder. The dimensional approach allows for the search of psychotic experiences in most mental disorders as well as in the general population. We make the general hypothesis that certain psychiatric disorders with psychotic symptoms could be the result of the interaction between early- (obstetric traumas for example) and late- environmental factors (toxics, traumatisms) and the neurodevelopment of the individual.

The initial step in this thesis work was to better define the concepts of vulnerability in psychiatry, and, based on the example of schizophrenia, to conduct a review of the literature on risk factors according to their early or late interaction with neurodevelopment.

Subsequently, the first axis of research of the present thesis was to evaluate early neurodevelopmental markers (minor neurological signs, laterality, cognition). Our first work concerned the clinical, neurological and cognitive characterization of 64 patients suffering from schizophrenia, according to their cannabis use (or not) prior to psychosis. It provided evidence for a lower burden of neurodevelopment in cannabis users, and the potential impact of this substance on vulnerable individuals. Our second work concerns the clinical and cognitive impact of lateralization in patients with schizophrenia (n = 667) and bipolar disorder (n = 2445). We bring arguments for a neurodevelopmental weight (measured with this lateralization index) that is more important in schizophrenia.

Our second axis of research focused on tobacco smoking as a late environmental factor in schizophrenia and psychotic phenotype. We showed in two studies on the FACE-SZ cohort (n = 361, n = 474) that SZ patients consumed almost twice as much as the general population and that they could represent a SZ subgroup with specific socio-demographic and clinical characteristics. In a third study, we compare the cognitive functions of these patients (n = 785) and show that the self-medication hypothesis alone cannot account for the high prevalence of their smoking. In a fourth work, we studied the impact of smoking on the psychotic phenotype with a dimensional approach, and showed an association between smoking and certain psychotic-type experiences in a representative sample of the US general population (NESARC, n = 34653).

Finally, in a last line of research, we evaluated the psychotic phenotype in a population of adolescents and young adults hospitalized for a first psychiatric episode (n = 50). In a preliminary study, we show a high prevalence of psychotic-like experiences in these young adults, regardless of the diagnosis made six months afterwards, highlighting the trans-nosographic character of the psychotic phenotype during the emergence of different mental disorders.

Overall, the present thesis underscores the clinical heterogeneity of mental illnesses and the importance of dimensional and trajectory approaches in identifying risk (or protective) factors, towards a better etiopathogenic understanding, better prevention opportunities, and a personalized patient care.

Liste des travaux publiés présentés

Tobacco Smoking and Psychotic-Like Experiences in a General Population Sample.

Mallet, J., Mazer, N., Dubertret, C., Le Strat, Y., *J Clin Psychiatry*. 2018 Oct 2;79(6). pii: 17m11994. doi: 10.4088/JCP.17m11994.

Tobacco smoking is associated with antipsychotic medication, physical aggressiveness, and alcohol use disorder in schizophrenia: results from the FACE-SZ national cohort.

Mallet, J., Le Strat, Y., Schürhoff, F., Mazer, N., Portalier, C., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Berna, F., Brunel, L., Capdevielle, D., Chereau, I., D'Amato, T., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Honciuc, RM., Lançon, C., Llorca, PM., Misdrahi, D., Rey, R., Roux, P., Schandrin, A., Urbach, M., Vidailhet, P., Fond, G., Dubertret, C. ; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Feb 2. doi: 10.1007/s00406-018-0873-7.

Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort.

Mallet, J., Le Strat, Y., Schürhoff, F., Mazer, N., Portalier, C., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Berna, F., Brunel, L., Capdevielle, D., Chereau, I., D'Amato, T., Denizot, H., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Lançon, C., Llorca, PM., Misdrahi, D., Rey, R., Roux, P., Schandrin, A., Urbach, M., Vidailhet, P., Fond, G., Dubertret, C.; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Oct 3;79(Pt B):332-339. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.026.

Heavy cannabis use prior psychosis in schizophrenia: clinical, cognitive and neurological evidences for a new endophenotype?

Mallet, J., Ramoz, N., Le Strat, Y., Gorwood, P., Dubertret, C., *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 2017 Oct;267(7):629-638. doi: 10.1007/s00406-017-0767-0

(Liste des autres publications sans rapport avec la thèse en annexe 3)

Introduction

D'un point de vue historique, l'enseignement de la psychiatrie française et surtout germanique a davantage porté sur la description de grandes entités cliniques. La traditionnelle dichotomie kraepelinienne reste une base de travail courante pour les cliniciens. Cependant les données les plus récentes en neurosciences convergent en faveur d'une approche dimensionnelle de la psychose. Ces données sont corroborées par les nombreuses études portant sur les dysfonctionnements cognitifs observés dans les deux troubles schizophrénique et bipolaire, sur la vulnérabilité génétique commune, et sur le flou entourant les limites diagnostiques dans la phase prodromique voire dans les premières années d'évolution. On se place donc dans le cadre d'une vulnérabilité au phénotype psychotique. Héritée du concept de la « Einheitspsychose » établi par Griesinger au 19^e siècle, la notion de psychose unique (ou unitaire) a connu un regain d'intérêt suite aux différentes recherches empiriques menées dès la deuxième moitié du 20^e siècle, et permet d'envisager aujourd'hui de nouveaux modèles de compréhension. Ce travail de thèse présente plusieurs études complémentaires s'inscrivant dans le cadre du modèle neurodéveloppemental et l'approche multifactorielle des troubles psychiatriques, et plus particulièrement des troubles schizophréniques.

Dans le premier axe de notre travail, nous nous concentrerons particulièrement sur le trouble schizophrénique. Notre approche sera intégrée dans les perspectives neurodéveloppementales actuelles et dans le contexte du continuum physiopathologique de la psychose.

En accord avec le modèle multifactoriel de la schizophrénie, cette pathologie résulterait de l'interaction de plusieurs gènes à effet mineur interagissant avec différents facteurs environnementaux. Enfin, l'approche neurodéveloppementale de ce trouble permet de mieux appréhender les difficultés présentes chez certains patients avant même l'éclosion des symptômes. De nombreux arguments convergent en faveur d'anomalies du développement

cérébral précoce chez les patients souffrant de schizophrénie, y compris avant le début de la maladie. Ces anomalies développementales pourraient également survenir tout au long du processus de maturation cérébrale, pendant les trois premières décades de la vie des patients. Ainsi la maladie est perçue comme la résultante d'anomalies du développement cérébral pouvant survenir lors de phases très précoces (en pré et périnatal) mais également lors de phases plus tardives (à l'adolescence). C'est ce modèle neurodéveloppemental intégratif que nous avons choisi pour poser les hypothèses étiopathogéniques que nous développerons dans ce travail, et non pas le modèle neurodéveloppemental décrit initialement par Weinberger, qui ne concerne que la phase précoce du développement cérébral.

Ainsi, certains troubles psychiatriques pourraient être la résultante de l'interaction entre certains facteurs environnementaux précoces (traumatismes obstétricaux par exemple) et tardifs (consommation de toxiques, traumatismes) et le neurodéveloppement de l'individu. Ce neurodéveloppement commence dès l'embryogenèse et l'ontogenèse de la période embryonnaire et fœtale, et se poursuit tardivement jusque vers 25 ans, âge de maturation cérébrale. On pourrait distinguer d'une part ce qui pourrait favoriser un neurodéveloppement harmonieux, des facteurs dit « protecteurs », et d'autre part des facteurs perturbateurs, pouvant avoir un impact délétère, donc « à risque » sur des périodes de vulnérabilité de l'individu.

Notre premier travail, préambule à nos hypothèses de recherche, a été de réaliser une revue de la littérature sur les facteurs de vulnérabilité au trouble schizophrénique, exposée en première partie. Ces facteurs sont à la fois génétiques et environnementaux.

Parmi ces facteurs environnementaux, la consommation de cannabis pourrait jouer un rôle important dans la survenue du trouble chez des sujets présentant une vulnérabilité préexistante. Le cannabis pourrait être source d'anomalies du développement cérébral tardif

lors de sa consommation à l'adolescence. Notre premier axe de recherche concerne l'étude des marqueurs neurodéveloppementaux (signes neurologiques mineurs, cognition, latéralité).

Notre première hypothèse est que les patients ayant consommé du cannabis de façon régulière avant le début des troubles représentent une entité phénotypique homogène, constituant un sous-groupe de patients à la charge développementale initiale moins marquée et partageant certains facteurs de vulnérabilité génétique. Cette démarche de démembrement phénotypique est nécessaire à l'identification des mécanismes étiopathogéniques pouvant expliquer la diversité du phénotype hétérogène « schizophrénie ». Cette hypothèse rend compte à la fois de l'hétérogénéité phénotypique de la schizophrénie et de l'hétérogénéité génétique vis-à-vis de certains agents environnementaux. Nous utiliserons pour caractériser le phénotype des patients une étude clinique, neurologique et cognitive. Les troubles cognitifs sont considérés comme des marqueurs de la charge neurodéveloppementale, tout comme les signes neurologiques mineurs, dont l'étude a fait l'objet de nombreux travaux dans les maladies neurodéveloppementales précoces telles que l'autisme ou le trouble attentionnel avec déficit de l'attention, et par la suite dans l'étude du trouble schizophrénique.

Dans un second travail (en cours d'analyse), nous étudierons la latéralité comme marqueur neurodéveloppemental dans le trouble schizophrénique et dans le trouble bipolaire. Marqueur simple de la latéralisation des grandes fonctions cérébrales, la latéralité a fait l'objet de quelques études dans la schizophrénie, mais très peu dans le trouble bipolaire, et ce toujours après exclusion des sous-groupes de patients les plus pertinents en termes d'approche dimensionnelle et de continuum avec la schizophrénie (exclusion des patients avec caractéristiques psychotiques notamment).

Notre deuxième axe de recherche se concentrera sur l'impact d'un facteur environnemental, le tabac, sur le phénotype en population clinique et également en population générale. Dans la première sous-partie, nous identifierons comment le tabagisme peut modifier la présentation

clinique, le profil thérapeutique des patients souffrant de schizophrénie (ce travail a fait l'objet de trois études différentes), en gardant à l'esprit que plus qu'une comorbidité toxique servant à l'automédication selon certains travaux, le tabac pourrait également avoir des effets néfastes sur le neurodéveloppement tardif et pourrait potentiellement être un facteur de risque de la schizophrénie. Dans la deuxième sous-partie, nous présentons un travail fait en population générale américaine, qui identifie l'impact de la consommation de tabac (sous toutes ses formes) sur le phénotype psychotique, dans une approche dimensionnelle et sans préjuger d'un trouble psychiatrique diagnostiqué.

Dans le troisième et dernier axe de recherche, nous présentons des données cliniques préliminaires issues du recrutement de jeunes adultes et adolescents dans une unité spécialisée, présentant pour la première fois des symptômes psychiatriques et sans antécédents préalables. Nous y étudions le phénotype psychotique dans une approche transnosographique, et l'impact ou non de certains facteurs sur le tableau clinique.

Enfin, nous concluons ce travail de thèse par différentes perspectives et travaux de recherches en cours encore préliminaires qui sont la résultante de nos réflexions issues des travaux cliniques présentés dans cette thèse : analyses de données cliniques, génétiques, et approche translationnelle au modèle murin. Pour cette dernière approche, nous utilisons des souris mutantes du transporteur de la dopamine DAT (invalidées pour une copie), ayant un profil dopaminergique légèrement perturbé, et étudions d'une part l'impact de cette perturbation sur le phénotype clinique neurologique et cognitif de ces souris (neurodéveloppement précoce et tardif) et d'autre part l'impact du THC ou de la nicotine à l'adolescence chez ces souris sur le phénotype clinique moteur et cognitif.

I- Contexte scientifique

1. La vulnérabilité en psychiatrie

D'un point de vue historique, c'est vers le milieu du 19^e siècle que les aliénistes français puis les psychiatres ont souligné l'existence de facteurs de prédisposition, en particulier héréditaires, contribuant à la vulnérabilité psychologique de certains sujets. Dupré élabore la notion de « morbidité psychiatrique », pour toutes les pathologies mentales, avec la possibilité d'une prédisposition héréditaire spécifique, germe de la maladie. Bien que Morel ait certainement été le premier à identifier cliniquement les « démences précoces », c'est bien le psychiatre allemand Emil Kraepelin (1856-1926) qui a introduit en premier le terme de « démence précoce » en 1905 ; il décrit alors une pathologie précoce, dont l'expression symptomatique est tardive, ce qui est en fait repris actuellement dans l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie (Kraepelin, 1919; Mallet, 2012).

Ainsi, très vite la vulnérabilité psychiatrique se réfère à une fragilité psychopathologique (particulièrement en pédopsychiatrie) mais également à une fragilité génétique et neurodéveloppementale. Elle se définit par une prédisposition particulière, génétique et/ou acquise, qui si elle est présente peut entraîner un épisode chez l'individu confronté à des stressseurs endogènes et/ou exogènes (Yung et al., 2004).

La vulnérabilité est différente du risque, celui-ci pouvant affecter tout le monde. Le risque est un inconvénient (en l'occurrence ici, développer un trouble psychiatrique), plus ou moins probable, auquel n'importe quel individu peut être exposé (définition du Larousse). Dans les domaines économique et écologique, les risques se rapportent à l'exposition à des dangers externes sur lesquels on a peu de contrôle, la vulnérabilité mesure la capacité à gérer ces

dangers sans souffrir de perte potentiellement irréversible à long terme du bien-être. Ainsi bien qu'on utilise souvent sans différenciation les termes vulnérabilité et risque dans le domaine médical et particulièrement psychiatrique, le concept de vulnérabilité semble plus correct d'un point de vue mécaniste (approche indispensable à la modélisation des troubles psychiatriques).

Au final, l'intérêt du concept de vulnérabilité en médecine repose sur trois points : l'identification des sujets vulnérables, la compréhension des mécanismes physiopathologiques de vulnérabilité, la possibilité de proposer des mesures préventives voire curatives pour les sujets « à risque ».

2. Vulnérabilité au trouble schizophrénique

Ce concept s'applique particulièrement bien au trouble schizophrénique, auquel il est historiquement lié : identifier un sous-groupe d'individus vulnérables à la schizophrénie grâce à la clinique (recherches de prodromes, de signes mineurs à l'examen physique), et peut-être grâce à des marqueurs neurobiologiques ou neurocognitifs, permettrait aux psychiatres d'agir en amont de la maladie avec des mesures préventives environnementales par exemple mais également médicamenteuses ou psychothérapeutiques.

Les pistes de recherche clinique et fondamentale concernant l'étiopathogénie de la schizophrénie se sont inspirées pour la plupart de modèles de « vulnérabilité » à la schizophrénie, qui se sont par ailleurs complétés les uns les autres.

Zubin et coll (Zubin and Spring, 1977) ont été parmi les premiers à proposer un modèle de vulnérabilité et à évoquer les concepts de marqueurs « *traits* » (stables et permanents,

indépendant de l'expression de la pathologie) et « états » (spécifiques de l'épisode et dépendants de la pathologie). Par opposition, ils définissent également le « *marqueur d'invulnérabilité* », dont la présence chez les apparentés sains de sujets souffrant de schizophrénie jouerait un rôle protecteur (peu d'application clinique pour l'instant). Ils définissent enfin les « marqueurs » résiduels, apparaissant au décours de l'épisode et qui persisteraient une fois celui-ci résolu. Ceux-ci peuvent résulter de la maladie, mais également de facteurs totalement extrinsèques (iatrogènes par exemple).

Dans ce modèle, la vulnérabilité est une dimension présente chez tous les sujets, et elle dépend de son seuil de tolérance, c'est à dire de l'équilibre entre l'efficacité des agents modérateurs et l'impact du stress. Le stress est défini comme un obstacle responsable d'un état de tension ou de menace pour l'équilibre de l'individu.

Cette vulnérabilité a deux composantes, génétique (endogène) et environnementale (exogène), qui interagissent entre elles et que nous aborderons dans la deuxième partie de ce travail.

Dans leur modèle, Nuechterlein et Dawson s'appuient sur les mêmes principes que Zubin et Spring, mais insistent sur la recherche de marqueurs spécifiques de vulnérabilité, qui seraient essentiellement de nature cognitive (introduction du concept de vulnérabilité neuropsychologique) (Nuechterlein and Dawson, 1984). Le corollaire est la nécessité d'une définition personnalisée de cette vulnérabilité. Les auteurs donnent une place centrale aux hypothèses issues de la psychologie cognitive d'anomalie de filtrage de l'information, soutenues par un défaut d'attention sélective. Les marqueurs individuels de vulnérabilité recouvrent un ensemble de données issues de la recherche et d'études cliniques : réduction des capacités de traitement cognitif, hyperréactivité du système nerveux autonome (mesurée par les conductances électrodermales), déficits des compétences sociales et du coping (stratégie d'ajustement au stress). Les auteurs identifient déjà la possibilité de marqueurs de

vulnérabilité différents pour identifier des sous-groupes distincts de patients souffrant de schizophrénie (corrélations entre réponse du système nerveux autonome et dimensions symptomatiques). Cependant ce modèle ne s'intéresse pas aux facteurs étiopathogéniques de la maladie.

Enfin, dans le modèle de Ciompi, la vulnérabilité est principalement cognitive et affective (Ciompi, 1980). Il postule que quatre « médiateurs » peuvent faire le lien entre facteurs biologiques et psychosociaux, dont trois biologiques et un plutôt conceptuel : le stress, élément princeps au cours des différentes phases (en amont et en aval de la maladie), qui entraîne une surcharge des capacités de traitement de l'information ; la plasticité neuronale, sujette à l'action de stimulations répétées des stressors biologiques et/ou psychosociaux ; le système dopaminergique, impliqué dans les réponses émotionnelles et dans la régulation des processus cognitifs de haut niveau ; et enfin la théorie des systèmes complexes (concept issu des travaux de Ylia Prigogine). Cette théorie postule que l'état de santé ou de maladie représente des régimes provisoires de fonctionnement d'un système en évolution permanente et susceptible de bifurquer vers d'autres états, normaux ou pathologiques, possédant une complexité ou un degré d'ordre différent. Chaque transformation ou évolution est précédée de périodes de déstabilisation, à ce stade encore réversibles. Les dysfonctionnements corticaux et dopaminergiques ne permettraient pas au sujet de s'adapter face à des stress répétés, qui seraient alors responsables de réactions en chaînes jusqu'à un niveau d'ordre relatif au sein du désordre. La théorie de Prigogine permet d'expliquer que l'état de santé normal ou pathologique du patient est en évolution permanente et peut bifurquer vers d'autres niveaux de régimes (normal ou pathologique), avec une organisation et une complexité différente. D'autre part, les autres travaux de Ciompi sur les profils d'évolution des patients ont confirmé l'hétérogénéité importante du trouble, et ont conforté les auteurs dans l'hypothèse d'une vulnérabilité différente et spécifique pour chaque patient. D'autres

modèles ont parachevé la mise en place d'un concept de vulnérabilité spécifique, notamment le modèle de Brenner, qui introduit le concept de facteur prédisposant et facteur déclenchant. Les facteurs prédisposants abaissent le seuil de vulnérabilité et peuvent correspondre à des facteurs psychosociaux ou somatiques. Les facteurs déclenchants sont, comme dans les autres modèles, liés au stress, qu'il soit physique ou psychique. Une approche préfigurant l'approche neurodéveloppementale est celle des travaux de Rado dans les années 1950 sur le schizotype (personnalité marquée par une anhédonie, pouvant évoluer vers le trouble schizophrénique ou le trouble « schizothymique »), complétée par Meehl (dans les années 1962 puis 89) qui introduit la schizotaxie « défaut d'intégration neuronale », d'origine « probablement génétique » (Mallet, 2012).

De la théorie de la dégénérescence aux modèles de vulnérabilité, on voit que peu à peu des modèles intégratifs psycho-bio-sociaux ont été élaborés, dans le but de mieux comprendre les facteurs de risque de survenue de trouble schizophrénique. Cette notion de vulnérabilité implique l'existence de sujets à risque voire à très haut risque, qui n'est pas l'objet spécifique de ce travail de thèse, mais a été évoqué dans un article rédigé au cours de ce travail doctoral, dans une revue française généraliste (ANNEXE 1). On y aborde les notions de vulnérabilité, de prévention primaire, secondaire et tertiaire, ainsi que les notions de sujets à risques, à ultra hauts risques et les notions de prodromes. Globalement, l'intérêt pour les facteurs de risque des troubles psychiatriques est sous-tendu par une volonté de prévention et de dépistage personnalisé, ce qui a motivé la création d'un item spécifique au cours du second cycle des études médicales en France (item 58 « *Connaître les facteurs de risque, prévention, dépistage des troubles psychiques de l'enfant à la personne âgée* », rédigé avec les Professeurs Verdoux, Arbus et Baleyte au cours de notre travail doctoral, en ANNEXE 2, sous la supervision du Conseil National des Universitaires de Psychiatrie).

Au final, la distinction entre marqueurs de vulnérabilité (endophénotypes) et processus neurodéveloppemental évolutif est complexe. Toutes ces études convergent cependant en faveur d'un état de vulnérabilité neurobiologique préalable au trouble, ni nécessaire ni suffisant, pouvant évoluer vers une schizophrénie sous l'influence de facteurs environnementaux bio-psycho-sociaux, dans le cadre d'un modèle intégratif multifactoriel.

3. Facteurs de risque génétique

Historique

Une prédisposition familiale et génétique avait déjà été avancée par Kraepelin qui parlait de « prédisposition héréditaire » à la démence précoce. Rudin fut le premier à confirmer cette intuition en 1916. L'ensemble des études épidémiologiques qui ont suivi a confirmé une agrégation familiale du trouble. Les études de jumeaux et d'adoption ont également mis en évidence une forte composante génétique. Les analyses de ségrégation familiale, permettant de comparer les transmissions au sein de familles et de modèles de transmission connus, n'ont montré aucun effet de gènes « majeurs » à l'origine d'une forte concentration familiale. On se situe dans un modèle polygénique et multifactoriel à effet de seuil, plusieurs gènes à effets mineurs étant impliqués, interagissant entre eux (interactions additives, épistatiques...) et avec les facteurs environnementaux. D'autres anomalies génétiques plus rares mais à forte pénétrance sont également observées. Le risque pour un enfant dont les deux parents sont atteints est d'environ 40%, mais 90% des patients souffrant de schizophrénie ont des parents indemnes de schizophrénie, et 60% n'ont aucun antécédent de ce trouble au 1^{er} ou 2nd degré.

Une large partie de ce trouble pourrait être due à des mutations sporadiques ou néomutation, malgré une héritabilité élevée (environ 80%).

La principale limite des approches classiques (liaison, association) est l'hétérogénéité clinique du trouble schizophrénique. Les classifications actuelles, telles que le DSM 5, bien qu'ayant une bonne fidélité inter-juge, n'ont vraisemblablement qu'une faible validité génétique. Deux approches phénotypiques sont utilisées pour mieux identifier des gènes de vulnérabilité.

-la recherche d'un « symptôme candidat », dont le but est d'identifier une sous-entité mendélienne au sein du trouble. Cette approche a pu être fructueuse dans certains troubles psychiatriques comme le trouble bipolaire par exemple, dans ses formes à début précoces.

-la recherche d'endophénotypes : il n'y a pas de marqueur biologique actuellement pour la schizophrénie. Les endophénotypes potentiels sont les anomalies de filtrage sensoriels (anomalies de la PPI (Pre-pulse inhibition), de la P50), de la reconnaissance des visages (onde N170), des saccades oculaires, et enfin de la cognition (perturbation de la mémoire de travail, syndrome dysexécutif, troubles attentionnels). Plusieurs études d'associations basées sur l'approche du gène candidat ont montré des résultats intéressants, notamment avec le polymorphisme Val158Met du gène de la Catéchol-O-Méthyl-Transférase (COMT) et les troubles cognitifs, résultats parfois non répliqués majoritairement en raison de l'hétérogénéité des populations et des tests utilisés.

Les facteurs génétiques potentiellement impliqués

Les données convergent en faveur d'une implication à la fois de variants communs à petits effets et de variants rares, type SNV (Single Nucleotid Variant) ou des CNV (Copy Number Variant), de plus grand effet, dans la vulnérabilité génétique aux troubles schizophréniques.

L'effet cumulatif de milliers de SNPs, chacun à faible effet, pourrait expliquer jusqu'à 30% de la vulnérabilité au trouble selon certains auteurs; alors que les mutations rares SNV et CNV à pénétrance incomplète mais forte, pourraient contribuer à expliquer 30% des cas (Mallet, 2012; Maric and Svrakic, 2012).

La recherche sur la génétique de la schizophrénie progresse rapidement, avec différentes méthodes, et plusieurs découvertes importantes ont émergé depuis la revue complète de Harrison et al. (Harrison, 2015). A cette époque, une vaste étude d'association pangénomique (GWAS) venait d'être publiée, impliquant plus de 100 loci significatifs pour l'ensemble du génome, tous de petites tailles d'effet (Groupe de travail sur la schizophrénie de la génomique psychiatrique Consortium, 2014). Globalement les gènes impliqués étaient exprimés dans le cerveau et dans le système immunitaire. Cette étude a démontré que l'effet cumulatif des variants communs ne pouvait pas expliquer la haute héritabilité observée de la schizophrénie et le problème de "l'héritabilité manquante" (« missing heritability ») persiste (Harrison, 2015). Un article plus récent propose une revue des facteurs potentiellement impliqués ((Coelewij and Curtis, 2018), et souligne la vulnérabilité génétique partagée entre les troubles neurodéveloppementaux (spectre autistique, retards, épilepsies) et la schizophrénie. Comme attendu, le poids de ces variants rares (CNV, variants LoF (loss-of-function)) est le plus élevé chez les sujets atteints de schizophrénie qui ont également des troubles cognitifs ; et ces sujets présentent en grande partie des facteurs de risque génétiques rares partagés entre la schizophrénie et d'autres troubles neurodéveloppementaux. Les gènes impliqués sont en particulier Neurexin1 (*NRXN1* impliqué dans le fonctionnement synaptique), *RNA-binding motif 12 (RBM12)* et *SETD1A*, tous deux impliqués dans le fonctionnement cellulaire. Seules quelques anomalies chromosomiques avec forte pénétrance semblent associées au trouble : la délétion 22q11-q22, responsable du syndrome vélo-cardio-facial est fréquemment accompagné de trouble psychotique (certains patients souffrant de schizophrénie présentent

cette délétion avec un syndrome dysmorphique non diagnostiqué); la translocation impliquant le gène DISC1 (t (1:16) sur le chromosome 1q42) , même si ce gène n'est pas associé à la schizophrénie dans les études pangénomiques de GWAS (Coelewij and Curtis, 2018).

En ce qui concerne les études d'association impliquant les variants communs, les études récentes montrent également l'implication du gène *C4* (codant pour le complément C4 située sur le chromosome 6 au niveau du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) et impliqué dans le système immunitaire) ce qui appuie les récentes hypothèses sur une implication du système immunitaire dans l'étiopathogénie de certains troubles schizophréniques (Coelewij and Curtis, 2018).

Une étude récente a également souligné la vulnérabilité partagée entre les troubles schizophréniques et bipolaires, entités partageant en partie le phénotype psychotique pour les bipolaires de type 1 et donc potentiellement un substrat neurobiologique et génétique identique (Ruderfer et al., 2018). La plupart des loci impliqués dans cette étude de GWAS comparant patients bipolaires et schizophrènes étaient impliqués dans l'architecture neuronale et synaptique.

Les GWAS ont finalement permis d'identifier des loci insoupçonnés via les méthodes traditionnelles, et ont également donné naissance aux scores de risque polygénique, et à d'autres méthodes statistiques intéressantes pour la compréhension des phénomènes de causalité entre exposition environnementale et maladie (randomisation mendélienne par exemple). Ainsi, plusieurs tentatives de création de scores de risques polygéniques ont amené une compréhension intéressante de ce que la génétique pouvait apporter à la clinique dans la distinction des entités schizophrénique et bipolaire, souvent proches lors de l'émergence des troubles (voir travail doctoral en partie III, sur les jeunes adultes) (Ruderfer et al., 2014). Ces scores pourraient également aider dans la distinction d'entités phénotypiques (psychotique, maniaque, cognitif par exemple) indépendamment du diagnostic sous-jacent, pour permettre

une prise en charge personnalisée, tel que cela a été fait récemment (utilisation d'un score de risque polygénique à la schizophrénie pour prédire la réponse au lithium chez des patients bipolaires) (International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen) et al., 2018).

Plus récemment, l'approche par séquençage de l'exome (« next generation sequencing », NGS) sur des trios ont confirmé l'existence de plusieurs mutations de novo, notamment dans des gènes exprimés au niveau cérébral majoritairement durant la phase prénatale précoce (Xu et al., 2012).

Enfin l'approche épigénétique, concentrée sur l'étude de la chromatine, apporte également à la compréhension du trouble. La majorité des études est axée sur la quantification de la méthylation de l'ADN dans les régions promotrices des gènes candidats (*COMT*, *BDNF*, *DRD2*...). Plusieurs variants rares de gènes impliqués dans le neurodéveloppement sont également impliqués dans la régulation de la chromatine, et auraient un impact sur des syndromes rares (autistiques, avec le syndrome de Rett) et possiblement dans la schizophrénie. D'autre part, certains antipsychotiques tels que la clozapine et le sulpiride ont également une action de régulation sur la méthylation et l'acétylation des histones de l'ADN au niveau de cortex cérébral et le striatum, ce qui ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes à l'avenir (Dong et al., 2008).

En conclusion, les récentes études de séquençage sur l'exome ou sur le génome entier permettent d'apporter des arguments pour le rôle de certains variants rares ou fréquents dans la survenue du trouble. Les mutations de novo permettent d'apporter une explication plausible à la stabilité de la prévalence du trouble, en dépit d'une faible parentalité des patients souffrant de schizophrénie. Malgré les améliorations techniques récentes, les difficultés de ces approches sont d'obtenir des données précises sur le phénotype et les

expositions environnementales. Les cohortes larges sont en effet le fruit de collaborations très diverses, internationales et le recueil des données cliniques est souvent hétérogène et imparfait. De plus, l'approche translationnelle en génétique de la schizophrénie (modèles animaux et cellulaires) semble nécessaire pour permettre une meilleure connaissance des mécanismes neurobiologiques impliqués et pour l'élaboration d'approches diagnostiques et thérapeutiques personnalisées.

4. Facteurs de risque environnementaux

L'étude des facteurs de risque environnementaux a longtemps été négligée dans la recherche étiopathogénique sur la schizophrénie. Pourtant, la différence de concordance pour la maladie entre jumeaux monozygotes montre clairement le rôle des facteurs environnementaux dans la survenue du trouble, comme c'est le cas pour un grand nombre de maladies en médecine (infections, cancers). Ceci laisse entrevoir la possibilité de campagnes de préventions appliquées à la population générale (santé publique) mais également plus ciblées, envers certains sujets potentiellement vulnérables au trouble. De nombreuses difficultés méthodologiques expliquent la difficulté à avancer de façon certaine une causalité entre l'exposition à un facteur environnemental et la survenue du trouble schizophrénique. Nous exposerons les données actuelles, en séparant les facteurs de risque environnementaux selon le type d'atteinte (psychosociale ou biologique) qu'ils représentent, puis en les séparant selon leur survenue précoce ou tardive au cours du développement.

4.1 Facteurs psychosociaux

a- Facteurs sociodémographiques

Ce sont les études épidémiologiques qui ont le plus contribué à élaborer des hypothèses quant aux facteurs socio démographiques pouvant expliquer la survenue du trouble (pour revue, (Brown, 2011; Mallet, 2012)).

Les principaux facteurs sociodémographiques associés au diagnostic de schizophrénie sont :

- le sexe masculin, associé à un risque de trouble plus sévère (sex- ratio de 1.4, dimorphisme sexuel que ce soit pour l'âge de début, la forme clinique, le pronostic et la réponse aux traitements)
- l'urbanité, avec un effet « dose-réponse » et un risque attribuable d'environ 30%
- le statut migratoire (risque variable en fonction de la « densité ethnique »)
- la saison de naissance : naissance en hiver/début printemps ; on note également une association entre certaines dimensions du trouble et certaines saisons
- l'âge du père à la naissance : avec un risque augmentant avec l'âge du père
- le statut socio-économique : via l'exposition à des facteurs environnementaux délétères précoces et tardifs.

b- Facteurs psychologiques

Plusieurs facteurs d'ordre psychologiques interviendraient, que ce soit dans la période prénatale ou au cours de la petite enfance (Mallet, 2012). Les principaux identifiés sont :

-Le stress maternel pendant la grossesse : via l'axe corticotrope, avec un possible dysfonctionnement transmis au fœtus qui pourrait expliquer la sensibilité ultérieure aux facteurs de stress (reproduit sur modèle animal).

- Les maltraitances, stress et séparations précoces pendant l'enfance : avec un effet d'autant plus important qu'il survient tôt au cours du développement.

-un environnement familial et un mode de communication défaillant : aucune étude n'a pu montrer un effet lié à l'environnement familial. Les dysfonctionnements observés chez certains parents sont probablement le résultat comportemental de leur propre vulnérabilité au trouble, ou de l'interaction avec leur enfant malade au moment où on les rencontre. Une étude prospective a montré que seuls les enfants adoptés avec risque génétique (antécédents familiaux) sont à risque de développer un trouble en présence d'une perturbation de la communication intrafamiliale (Tienari et al., 2003). Les études sur les modes de communication intra-familiale (niveau d'émotions (négatives) exprimées) convergent plutôt en faveur d'une implication sur l'évolution et le pronostic après l'émergence des troubles (Lim et al., 2009).

Au final, la prise en compte du risque lié à certains facteurs environnementaux psychosociaux est intéressante aussi bien dans une approche populationnelle qu'individuelle. Les mécanismes par lesquels ces facteurs peuvent contribuer au risque de survenue du trouble sont probablement complexes et souvent intriqués entre eux, et avec certains facteurs environnementaux dits « biologiques ». Nous allons présenter les facteurs environnementaux biologiques potentiellement associés au risque de survenue d'une schizophrénie, en les séparant selon le stade du développement au cours duquel ils interviennent.

4.2 Facteurs environnementaux biologiques

Facteurs précoces

Les principaux facteurs biologiques précoces sont (Mallet, 2012):

-infections in utero : parmi les nombreux agents pathogènes impliqués au cours d'infection in utero, *Toxoplasma Gondii* est celui le plus souvent retrouvé dans les études de cohorte. D'autres agents sont également impliqués (virus grippal, herpes virus, rétrovirus endogène humain W, *Chlamydiae pneumoniae* et *psittaci*). Les mécanismes d'action comprennent des actions sur le génome pour les certains virus, une action sur le neurodéveloppement via l'inflammation (via la voie des cytokines (entraînant des anomalies de migration neuronales, de maturation et dysfonctionnements de plusieurs systèmes (glie, astrocytes, synapses...)) et/ou via un effet sur l'environnement fœtal (placenta et liquide amniotique) via l'activation immunitaire maternelle (MIA)). Certains agents infectieux pourraient également agir directement sur le neurodéveloppement (virus grippal). D'autres mécanismes sont également impliqués au cours d'une infection (hypoxie, malnutrition, hyperthermie, carences...).

- carences nutritionnelles et obésité pendant la grossesse : plusieurs études rapportent l'effet de carences en vitamine D, en folates, et martiales, aussi bien dans les pays en voie de développement que dans les pays riches ; l'obésité maternelle a également été associées dans plusieurs études à un risque ultérieur de développer un trouble schizophrénique, possiblement via l'effet des complications obstétricales et des carences associées.

-complications obstétricales : plusieurs semblent impliquées dans un risque ultérieur de développer un trouble schizophrénique. L'incompatibilité Rhésus a été mise en cause avec un dimorphisme sexuel (plus de risque pour les fœtus masculins) de façon répliquée, les complications liées à la grossesse et la délivrance également, dans de nombreuses études de

cohorte (Cannon et al., 2002). Il est difficile de savoir comment toutes ces complications interagissent entre elles ou avec certains facteurs génétiques, la présence de ces complications pouvant également être un marqueur de vulnérabilité fœtale. Le mécanisme commun le plus semblable est l'hypoxie fœtale.

- *anomalies placentaires* : son rôle est capital via les substances qu'il produit, favorable au bon déroulement du neurodéveloppement (par exemple la sérotonine, la mTOR (target of rapamycine) et le peptide vasoactif intestinal (VIP)). Il protège le fœtus lors des stress obstétricaux et périnataux et lors des carences. D'autre part la complexité de l'organisation placentaire humaine est phylogénétiquement comparable à la complexité cérébrale, en termes d'évolution. Certains gènes impliqués dans la schizophrénie et impliqués dans le fonctionnement cérébral présentent divers mécanismes biologiques régulant aussi la physiologie du placenta et le risque de complications obstétricales. Une étude récente montre ainsi que l'exposition aux événements obstétricaux/stressants représente un environnement précoce interagissant avec l'expression de gènes de vulnérabilité à la schizophrénie, spécifiquement exprimés à cette période dans le placenta (Ursini et al., 2018), et ce d'autant plus chez les fœtus mâles, pouvant contribuer au dimorphisme observé.

- *toxiques et médicaments in utero* : l'exposition au plomb a été incriminée pour son action directe sur le neurodéveloppement, ou par son action indirecte (diminution de l'absorption de micronutriments, lésions rénales). Les radiations ionisantes naturelles ont été étudiées avec des résultats hétérogènes. Aucune étude n'a montré de lien entre la prise d'un médicament pendant la grossesse et la survenue ultérieure de schizophrénie, bien que le diéthylstilbestrol (DES) serait associé à des troubles neuropsychiatriques plus fréquents. Les toxiques et drogues illégales ou non (tabac, alcool) ont fait l'objet de quelques études dont aucune n'a rapporté de lien significatif.

En conclusion, le neurodéveloppement précoce est capital et ses interactions avec l'environnement (en particulier les facteurs de stress) peuvent jouer un rôle sur la survenue de troubles ultérieurs, mais les difficultés méthodologiques sont nombreuses pour conclure en faveur d'une causalité spécifique.

Facteurs tardifs

La consommation de cannabis

Cette sous-partie est plus développée car le cannabis fait l'objet de deux travaux issus de ce travail doctoral. Un travail clinique sur les patients (partie IV), et un plus expérimental, sur le modèle murin (développé dans les perspectives).

D'un point de vue historique, le psychiatre français Joseph Moreau (de Tours) (1804-1884) avait découvert les effets du chanvre indien (cannabis) au retour d'un voyage de plusieurs années en Orient. Il en rapporte les effets sur le psychisme dans son traité intitulé : « *Du Haschich et de l'aliénation mentale* » paru en 1845. Le tétrahydrocannabinol (THC) est le principe actif majeur du cannabis et est introduit dans l'organisme humain par voie pulmonaire. Il agit principalement sur les récepteurs CB1, localisés dans le cerveau, ainsi que les récepteurs CB2, présents au niveau du système immunitaire. Il disparaît des espaces extracellulaires par dissolution dans les membranes (caractère très lipophile), suivie d'une résorption très lente lui permettant des effets rémanents du fait de l'existence de récepteurs de « réserve ». Le THC perturbe le système endocannabinoïde, et est à l'origine d'une dépendance psychique et physique. Les symptômes de sevrage ne surviennent que tardivement du fait de cette lente élimination de l'organisme. Cette drogue est connue pour ses effets psychotomimétiques, aussi son rôle dans la survenue d'une schizophrénie paraît plausible. On sait que 50% des patients souffrant de schizophrénie présentent un abus ou une

dépendance aux substances sur la vie entière (Kendler KS et al., 1996; Regier et al., 1990a) et le cannabis est la drogue la plus utilisée en France (Dervaux et al., 2002). Dans une méta-analyse de 23 études (Green et al., 2005), les auteurs montrent que parmi les patients psychotiques, 23,1% étaient des consommateurs actuels, 29,2% au cours de l'année, et 42,2% au cours de leur vie. Plusieurs études prospectives ont montré en population générale que le cannabis était un facteur de risque de schizophrénie chez les sujets vulnérables (Arseneault et al., 2002), d'autant plus qu'il était consommé avant l'âge adulte (Andréasson et al., 1987) (Zammit et al., 2008), l'âge de début jouant un rôle important.

La méta-analyse de Henquet et al (Henquet et al., 2005) sur 7 études prospectives permet d'estimer l'odd ratio (OR) à 2,1 (IC 95% = [1,7-2,5]), en tenant compte de tous les facteurs confondants pouvant être incriminés (consommation d'autres substances, ethnie, âge, sexe, niveau socio-culturel, urbanité, antécédents psychiatriques personnels ou familiaux). Une revue systématique et méta-analyse (Moore et al., 2007), sur 35 études longitudinales (cohorte populationnelle ou cas-témoins) trouvait un OR poolé de 1,4 (IC 95% = [1,20-1,64]) pour le risque de développer un trouble psychotique en cas de consommation de cannabis, avec un effet dose-réponse, même après ajustement sur les possibles facteurs confondants. Chez les gros consommateurs, l'OR passe à 2,09 (IC 95% = [1,54-2,84]). Cela correspond à une augmentation de 40% du risque de trouble psychotique chez les consommateurs (réguliers ou non) de cannabis ; et de 50 à 200% en cas de consommation abusive.

L'hypothèse de l'automédication (ou causalité inverse) n'explique pas ces résultats, puisque l'association entre consommation de cannabis et psychose reste significative après ajustement sur d'éventuels prodromes évalués de façon longitudinale (Arseneault et al., 2002).

La relation potentiellement causale, au moins chez des sujets vulnérables, entre le cannabis et la schizophrénie, pourrait également être argumentée d'un point de vue biologique. Tout

d'abord, il semble qu'il existe une perturbation du système cannabinoïde « endogène » chez les patients souffrant de schizophrénie. Des études ont montré en post-mortem une augmentation de la densité des récepteurs aux cannabinoïdes CB1 dans le cortex préfrontal de patients souffrant de schizophrénie (Dean et al., 2001) et une augmentation des cannabinoïdes endogènes (anandamide dans cette étude) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients (Leweke et al., 1999). Les taux d'anandamide dans le LCR sont par ailleurs inversement corrélés aux symptômes psychotiques, suggérant un effet régulateur de cet endocannabinoïde sur les systèmes de neurotransmetteurs impliqués dans la psychose. Une étude comparant les taux d'anandamide dans le LCR en fonction de la consommation de cannabis chez des sujets sains et chez des sujets présentant un premier épisode psychotique a révélé des taux jusqu'à dix fois moins élevés chez les gros consommateurs souffrant de psychose, suggérant chez ce sous-groupe de sujets une possible altération de la régulation des systèmes endocannabinoïdes (down régulation compatible avec l'augmentation de la densité des récepteurs CB1) (Leweke et al., 2007).

Les systèmes endocannabinoïdes et dopaminergiques interagissent en permanence, et l'hypothèse d'une perturbation du système cannabinoïde s'intègre très bien avec les anomalies des systèmes dopaminergiques, glutamatergiques et GABAergiques. Les endocannabinoïdes agissent comme des messagers qui régulent la transmission synaptique de différents neurotransmetteurs, assurant une homéostasie des différentes fonctions et structures au sein des différents réseaux cérébraux. On peut donc comprendre que la perturbation de ce système finement régulé, suite à l'absorption de cannabinoïdes exogènes, va avoir des conséquences non négligeables sur l'ensemble des fonctions cérébrales. Une hypoactivité dopaminergique mésocorticale pourrait survenir lors de la maturation cérébrale tardive chez l'humain, incitant les adolescents à une consommation de cannabis. En effet, les récepteurs CB1, ainsi stimulés au niveau de l'aire tegmentale ventrale, pourraient entraîner une

augmentation de libération de la dopamine au niveau des neurones mésocorticaux. Cependant cette stimulation aurait lieu également au niveau des neurones dopaminergiques mésolimbiques, ce qui pourrait accentuer la survenue de symptômes psychotiques, selon l'hypothèse dopaminergique (Bloomfield et al., 2016).

Les études de neuro-imagerie peuvent apporter des éléments de compréhension au sujet de l'impact de la consommation de cannabis sur le neurodéveloppement.

Les études chez le sujet sain fournissent des résultats hétérogènes, mais sont en faveur d'anomalies d'ordre structurelles et fonctionnelles (Lorenzetti et al., 2016b; Nader and Sanchez, 2018). Les études de neuro-imagerie structurelle montrent des preuves croissantes d'anomalies du volume de l'hippocampe et de la densité de la matière grise chez les consommateurs de cannabis par rapport aux témoins. Les changements morphologiques dans d'autres régions du cerveau sont plus controversés. Au niveau structurel, les modifications pourraient être secondaires à effet neurotoxique sur certaines régions riches en récepteurs aux cannabinoïdes (structures médo-temporales, dont l'hippocampe, et striatum). Cet effet serait d'autant plus marqué que la consommation de cannabis débute tôt et que la consommation est forte (Lorenzetti et al., 2016a). L'hétérogénéité des résultats pourrait être expliquée par le fait que d'une part, les études structurelles sur l'ensemble du cerveau ne sont pas toujours assez sensibles pour détecter des anomalies cérébrales secondaires à la consommation de cannabis, et d'autre part par la modification ces dernières décennies de la composition du cannabis fumé. Ces changements impliquent principalement une augmentation du composé psychoactif $\Delta(9)$ -tétrahydrocannabinol (THC) et une diminution du composé potentiellement thérapeutique cannabidiol (CBD). Les données préliminaires montrent que le THC exacerbe, alors que le CBD protège des effets nocifs (Beale et al., 2018). Enfin les différences méthodologiques dans la quantification des niveaux d'utilisation du cannabis empêchent une

évaluation précise de l'exposition au cannabis et une comparaison directe des résultats entre les études. Les études de neuro-imagerie fonctionnelle suggèrent une modification de l'activité cérébrale associée à la consommation de cannabis. Quelques études de connectivité mettent en évidence des anomalies des fibres de la substance blanche chez les consommateurs réguliers de cannabis. Ces résultats suggèrent une perturbation de la myélinisation, peut être en lien avec une atteinte fonctionnelle des oligodendrocytes. Les résultats les plus récents suggèrent que les utilisateurs de cannabis peuvent nécessiter une connectivité plus fonctionnelle et une plus grande activation des zones impliquées dans les tâches cognitives ou même nécessiter l'engagement de voies neuronales alternatives, ce qui refléterait un mécanisme compensatoire fonctionnel et un effort neurocognitif supplémentaire, en particulier au niveau du cortex préfrontal (Nader and Sanchez, 2018). Cependant les études fonctionnelles concernent la plupart du temps les « gros fumeurs » et sont transversales, rendant difficile l'établissement d'un lien de causalité.

Les études faites chez les patients fournissent également des résultats parfois divergents, probablement en lien avec une hétérogénéité méthodologique (Moser et al., 2018). Une étude d'imagerie cérébrale a été faite sur des patients au moment de leur premier épisode psychotique et à 5 ans, en les séparant en deux groupes, selon qu'ils consommaient du cannabis ou non, et en analysant les données d'un groupe témoin (Rais et al., 2008). Tous les patients présentaient une perte de substance grise par rapport aux témoins à 5 ans d'évolution. Chez les patients, l'étude comparative entre le premier épisode et l'évolution à 5 ans révèle une diminution de l'épaisseur corticale préfrontale dorsolatérale, cingulaire antérieure gauche et occipitale gauche chez les consommateurs de cannabis avant le 1^{er} épisode, d'autant plus marquée que la consommation perdurait. Les auteurs retrouvent également une moins bonne évolution symptomatique chez ce sous-groupe de patients. Cette étude apporte des arguments en faveur d'un rôle causal direct ou indirect sur la survenue d'anomalies

neurodéveloppementales tardives. Le cannabis pourrait agir directement en perturbant les réseaux neuronaux (via l'excitabilité corticale par exemple) et la plasticité cérébrale dans un sous-groupe de patients vulnérables. Son rôle pourrait également être indirect, via la production de symptômes psychotiques, potentiellement neurotoxiques.

Dans une autre étude basée sur la mesure de l'épaisseur corticale en IRM, les auteurs ont voulu comparer l'impact de deux facteurs environnementaux (traumatismes et cannabis) sur le phénotype cortical, chez des patients, leurs apparentés, et des sujets sains (Habets et al., 2011). Ils ont montré que les patients, ainsi que leurs apparentés, ont une diminution d'épaisseur corticale proportionnelle à la quantité de cannabis consommé. Ces résultats suggèrent que la schizophrénie et la vulnérabilité à ce trouble sont associées à une sensibilité exacerbée aux effets du cannabis, ce qui suggère une interaction Gène-Environnement. Enfin une étude en imagerie structurelle a également montré que les patients (avec et sans consommation de cannabis) avaient des volumes plus faibles de la plupart des régions du cerveau comparés aux témoins sains, mais que les groupes avec/sans cannabis étaient pour la plupart indiscernables au début de la maladie, à l'exception de plus gros volumes de putamen du groupe consommateur (Koenders et al., 2015). Les auteurs suggèrent que la consommation de cannabis favorise l'apparition d'un trouble schizophrénique chez les personnes moins vulnérables et que les patients atteints de schizophrénie et d'un trouble lié à l'usage de cannabis comorbide représentent un sous-groupe de patients distinct. Ceci est corroboré par la constatation par la même équipe d'une asymétrie réduite dans le groupe sans consommation par rapport au groupe consommateur et aux groupes contrôle, qui pourrait être causée par une vulnérabilité génétique à la schizophrénie (Sommer et al., 2001).

Cependant, les données d'imagerie au cours du premier épisode psychotique selon la consommation de cannabis ou non sont divergentes. D'après la dernière revue de la littérature

sur le sujet (Malchow et al., 2013) et l'ensemble des données les plus récentes, il semble que la consommation de cannabis peut avoir un impact négatif sur le développement structurel et fonctionnel cérébral, au moins chez les sujets à haut risque de schizophrénie. L'absence de différence observée entre consommateurs ou non pourrait s'expliquer par une structure initiale moins altérée chez les consommateurs. Après l'entrée dans le trouble schizophrénique, la consommation de cannabis entraînerait une perte de substance grise cérébrale, plus marquée, qui pourrait expliquer l'évolution moins favorable chez les patients souffrant de schizophrénie consommateurs.

Enfin, une étude pangénomique récente (basée sur la randomisation mendélienne, alternative plus éthique qu'un essai randomisé contrôlé) comparant les consommateurs versus non de cannabis a montré que l'utilisation de cannabis était associée à un risque plus élevé de schizophrénie (OR =1,37, IC=1,09-1,67, p=0.0007, en tenant compte de l'exposition au tabac), et ceci de façon probablement causale (Vaucher et al., 2018). Deux autres études avancent des résultats contradictoires cependant (Gage et al., 2017; Pasman et al., 2018), toujours en raison de l'hétérogénéité des phénotypes comparés (caractérisation de la consommation de cannabis, hétérogénéité au sein du phénotype « schizophrène », continuum du phénotype psychotique donc existant au sein de la population contrôle).

Les études de modèles animaux ont montré que des lésions périnatales du cortex préfrontal par injection de toxine chez le rat exposaient à une plus grande sensibilité aux effets du cannabis administré à l'adolescence appuyant ainsi le modèle en trois « hits » de la schizophrénie. On retrouvait chez ces rats, à distance de l'administration d'un agoniste cannabinoïde, des perturbations comportementales, cognitives et électrophysiologiques compatibles avec les modèles animaux de schizophrénie (anomalies de la PPI notamment)(Schneider and Koch, 2007, 2005).

Au final, l'exposition chronique au cannabis et/ou une perturbation du système endocannabinoïde endogène pourraient altérer la régulation des systèmes dopaminergiques et glutamatergiques. Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques convergent en faveur d'un rôle causal du cannabis dans la survenue d'un trouble schizophrénique chez certains sujets génétiquement prédisposés ou vulnérables d'un point de vue neurodéveloppemental.

La consommation de tabac : un nouveau facteur environnemental en cause ?

C'est de façon très récente que ce facteur environnemental semble émerger dans l'étude des facteurs de vulnérabilité/risque aux troubles schizophréniques.

La consommation de tabac et de nicotine a fait l'objet de plusieurs études dans le cadre de ce travail doctoral (partie IV), compte tenu de nombreux arguments cliniques et épidémiologiques en faveur d'une spécificité de l'interaction entre la comorbidité tabagique et la schizophrénie (ou le phénotype psychotique). Ces arguments sont repris dans le corps des articles que nous présentons dans ce travail doctoral (travaux sur l'impact du tabagisme, comme facteur environnemental tardif, sur le phénotype psychotique (entre autres) chez des patients souffrant de schizophrénie et en population générale).

Certaines observations cliniques sont en faveur d'une spécificité de l'interaction entre tabagisme et schizophrénie. La prévalence du tabagisme est très élevée chez les patients souffrant de schizophrénie (environ 62% selon une méta-analyse collectant des données mondiales, soit environ deux fois plus qu'en population générale) (de Leon and Diaz, 2005; Guignard et al., 2015). Cependant, la consommation de nicotine chez ces patients a souvent été attribuée à une volonté d'allègement des effets secondaires des traitements et à une

amélioration symptomatique (notamment de la cognition) , mais ces assertions reposent sur des études avec de faibles effectifs et sans aucun contrôle des facteurs confondants potentiels (notamment les traitements, alors que le tabagisme interagit avec certains traitements antipsychotiques via le cytochrome 450P1a2), questionnant l'hypothèse d'automédication. Les études de modèles animaux ne sont pas en faveur de cette hypothèse non plus (Berg et al., 2015). Au final, l'hypothèse de l'automédication chez les patients souffrant de schizophrénie est soutenue par assez peu d'études robustes, dont certaines ont d'ailleurs été financées par l'industrie du tabac, remettant en cause la fiabilité des données (Prochaska et al., 2008).

Plusieurs chercheurs ont récemment souligné le lien plausible entre la consommation de tabac et la survenue ultérieure d'un trouble schizophrénique (Gage and Munafò, 2015)(Kendler et al., 2015). Il y a de nombreux arguments épidémiologiques. 90% des patients ont commencé le tabac avant le début des troubles, et on note un effet dose réponse (avec un risque plus élevé chez les gros fumeurs). L'ensemble des méta analyses montrent une comorbidité élevée (de Leon and Diaz, 2005)(Gurillo et al., 2015) mais également un risque relatif poolé de 1.99 (IC95%= 1.10% -3.61%) pour les fumeurs versus non d'avoir un trouble schizophrénique (Hunter et al., 2018). Une des limites de ces études est le peu de travaux fiables et généralisables dans ce domaine (peu de cohortes, travaux souvent européens, mesures non comparables, pas d'ajustement sur certains facteurs confondants dont la consommation de cannabis). Dans une de ces méta-analyses (Hunter et al., 2018), les données convergent également en faveur d'un risque augmenté de schizophrénie en cas d'exposition prénatale au tabagisme (RR = 1.29, IC 95%= 1.10% ; 1.51%). Une étude robuste avait trouvé des résultats en ce sens, avec un marqueur sérique (cotinine) du tabagisme maternel (odds ratio=3.41, IC95% =1.86-6.24), et un ajustement sur les troubles psychiatriques familiaux (éliminant le poids de la vulnérabilité génétique psychiatrique). Le tabagisme pourrait avoir des effets sur

le développement cérébral du fœtus, de façon directe ou non. On ne peut pas écarter une transmission de la vulnérabilité au comportement tabagique, qui s'il est un facteur de risque réel, augmente ainsi également le risque de survenue de trouble schizophrénique. D'un point de vue neurobiologique, la nicotine agit sur le système dopaminergique à plusieurs niveaux notamment striatal, et une perturbation de ce système à l'adolescence pourrait être en lien avec la survenue du trouble, selon l'hypothèse dopaminergique. In vivo, la nicotine pourrait augmenter la libération de dopamine directement (mesurée par TEP dans le striatum dorsal-ventral et les noyaux gris centraux) à un degré similaire à celui du THC (Brody et al., 2004). Un autre mécanisme permettant à la nicotine de modifier le système dopaminergique pourrait être par induction d'une hypersensibilité des récepteurs D2, proposée comme mécanisme explicatif de plusieurs facteurs de risque de schizophrénie et comme voie commune de symptômes psychotiques (Howes et al., 2012). Cette idée a été corroborée par des travaux sur des modèles animaux suggérant que l'exposition à la nicotine pourrait augmenter l'affinité des récepteurs D2 (Novak et al., 2010). Enfin, les composants du tabac (autre que la nicotine) pourraient également avoir un rôle délétère sur le cerveau via des mécanismes inflammatoires (étude en PET sur des fumeurs versus non (Brody et al., 2017)). Or on sait depuis peu l'importance des cellules gliales (microglie) dans l'étiopathogénie des troubles schizophréniques, particulièrement à l'adolescence (Howes and McCutcheon, 2017). Ainsi, selon les critères de Bradford Hill sur l'imputabilité d'un facteur environnemental dans la survenue d'un trouble (Hill, 1965), il semble que le tabagisme soit un candidat tout à fait plausible pour augmenter le risque de trouble schizophrénique.

Enfin, plusieurs études génétiques montrent une vulnérabilité commune à la schizophrénie et au tabagisme. On retrouve un locus robuste, le 15q25, qui inclut le groupe de gènes du récepteur nicotinique CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 (nAChR) et qui est souvent associé à la fois à la quantité de tabac consommée et à la schizophrénie (Loukola et al., 2014). Une étude

sur des données de GWAS montre que vingt-deux variants génétiques sur 15q25 sont associés à la fois à la quantité de tabac consommée et à la schizophrénie au niveau de signification à l'échelle du génome ($P < 5,00 \times 10^{-8}$) (Ohi et al., 2018). Cette étude met également en évidence une variation de transcription du *CHRNA5* associée à ces variants dans le cortex préfrontal de sujets sains (en post-mortem). A ce jour aucune étude n'a pu montrer d'association à cette échelle de significativité entre le tabagisme et d'autres troubles psychiatriques. Ainsi, par un phénomène de pléiotropie, un gène du locus 15q25 pourrait être impliqué à la fois dans la survenue d'un trouble schizophrénique et dans le comportement tabagique.

Exposition aux radiations ionisantes

Une revue des complications psychiatriques des radiations rapporte une augmentation significative du risque de schizophrénie chez les sujets exposés aux radiations ionisantes lors des interventions de nettoyage sur le site de la catastrophe nucléaire de Tchernobyl (Bromet et al., 2011).

Traumatismes crâniens

Le lien a été soulevé de façon historique par Bleuler ou Kraepelin. Les patients souffrant de schizophrénie présentent plus d'antécédents de traumatismes crâniens que la population générale, peut-être du fait de troubles moteurs et comportementaux plus importants. La « schizophrenia-like psychosis » survient à la suite d'un traumatisme crânien sévère, avec une latence d'environ 4 ans, et traduit l'existence d'une atteinte cérébrale diffuse à prédominance fronto-temporale. A l'inverse la « schizophrénie post-traumatique » survient environ un an

après le traumatisme et serait un trouble préexistant décompensé suite au traumatisme, sans aucune lésion documentée (Auxéméry and Fidelle, 2011). Une méta-analyse conclut à une augmentation du risque de 1,64 (OR poolé, IC=1,17-2,32) en cas d'antécédents de traumatismes crâniens, ce risque étant augmenté chez les sujets présentant une vulnérabilité génétique à la schizophrénie et ne dépendant pas de la gravité du traumatisme (Molloy et al., 2011).

Infections

Plusieurs études et méta-analyses ont montré un lien entre l'infection par la toxoplasmose et le risque ultérieur de développer un trouble psychotique (Torrey et al., 2007). Certains résultats contradictoires sont probablement expliqués par des ajustements trop stricts (incluant les potentiels mécanismes de transmission du parasite) ou l'activité anti-toxoplasmique de certains traitements antipsychotiques ou antiépileptiques (Torrey and Yolken, 2018). En ce qui concerne l'infection par d'autres agents (cytomégalovirus par exemple), les résultats sont très hétérogènes et les études très rares.

Facteurs environnementaux : conclusions

Au final, si le rôle des facteurs environnementaux dans la survenue d'un trouble schizophrénique est incontestable, devant une telle hétérogénéité des données recueillies, il paraît indispensable de mieux caractériser le(s) type(s) de facteur environnemental ainsi que le(s) stade(s) du développement au cours duquel il intervient pour mieux comprendre l'étiopathogénie de la schizophrénie. La constitution de larges cohortes d'enfants inclus dès

la période prénatale et l'utilisation d'une approche translationnelle sur le modèle animal permettraient probablement d'apporter plus de certitudes sur l'impact spécifique de chacun de ces facteurs, leur interaction éventuelle et leur action neurobiologique.

Ces facteurs environnementaux, pris séparément, ne sont ni nécessaires ni suffisants pour développer le trouble (taille d'effet très faible), et il convient de les prendre en compte au sein de modèles de vulnérabilité intégratifs (bio-psycho-sociaux). Les différents modèles que nous avons évoqués dans la première sous-partie nous permettent de suggérer que seuls certains sujets, plus vulnérables initialement, pourraient développer le trouble, en présence de certains facteurs environnementaux.

5. Le Modèle neurodéveloppemental

Historique

L'hypothèse que la schizophrénie puisse trouver ses racines dans le développement cérébral n'est pas nouvelle puisque Kraepelin et Bleuler avaient déjà remarqué tous les deux des antécédents récurrents de troubles neurologiques et d'anomalies du comportement dans l'enfance chez leurs patients. En 1947, Bender parlait au sujet de la schizophrénie, d'« encéphalopathie développementale ».

Pour résumer le modèle neurodéveloppemental classique (précoce), la schizophrénie pourrait trouver son origine dans un développement anormal du cerveau du fœtus lors des phases de sélection et migration neuronales. Les symptômes n'apparaîtraient pas jusqu'à ce que le cerveau se mette à « reprogrammer » ses synapses (phénomène physiologique mettant en évidence des dysfonctionnements). Il est possible que ce même processus continue d'agir après le début de la maladie, de la même manière que dans l'hypothèse neuro-dégénérative, ce qui peut laisser supposer une combinaison de ces deux hypothèses.

En 1987, Weinberger souligne l'aspect contre intuitif de ce modèle, au vu de l'intervalle « apparent » entre l'occurrence de l'atteinte cérébrale et celle du début des troubles ; il émet alors l'hypothèse d'une atteinte précoce du cortex cérébral (en particulier le cortex préfrontal dorsolatéral et le système dopaminergique), ne se révélant qu'à l'adolescence lors des processus physiologiques de maturation cérébrale. Il insiste déjà sur le rôle des facteurs environnementaux et de stress, qui dépasseraient alors les capacités d'adaptation physiologique et comportementale de l'individu. Murray et Lewis (1987) proposent également une hypothèse neurodéveloppementale « précoce », avec toujours une lésion initiale statique qui interagit avec un développement cérébral ultérieur normal.

En parallèle, un modèle développemental « tardif » émerge avec Feinberg (1982) qui s'appuie sur le fait que le début des troubles schizophréniques débute à l'adolescence, et propose alors l'hypothèse d'un « pruning » (élagage) synaptique anormal lors de la maturation cérébrale des patients souffrant de schizophrénie.

Le modèle neurodégénératif

A la fin des années 1800, les découvertes par Alzheimer de lésions supposées spécifiques sur les cerveaux de sujets psychotiques décédés avaient ouvert la voie à l'hypothèse neurodégénérative du trouble (Lotstra, 2006). Les arguments cliniques peuvent conforter cette hypothèse : une détérioration corrélée au nombre d'épisodes et à la durée des symptômes positifs, l'impact d'un traitement antipsychotique précoce sur l'évolution des troubles et le fonctionnement intercritique de moins en moins bon. Le fonctionnement cognitif se détériore cependant assez peu en dehors du domaine du langage après le début de la maladie. D'un point de vue anatomopathologique, il n'a jamais été observé de gliose (marqueur d'atteinte neurodégénérative et sous-tendue par l'excitotoxicité du glutamate) dans les études post-mortem de cerveaux de patients souffrant de schizophrénie. Cette absence pourrait s'expliquer par le caractère progressif et gradué de l'excitotoxicité glutamatergique, contrôlée par certains gènes de susceptibilité ayant une action sur l'apoptose neuronale. Le stress oxydatif, souvent impliqué dans les maladies neurodégénératives, pourrait également être impliqué dans les troubles schizophréniques. Les études de neuroimagerie montrent des modifications cérébrales après le début des troubles (Shenton et al., 2001).

Arguments pour le modèle neurodéveloppemental

Il existe plusieurs arguments en faveur d'une atteinte précoce :

- (i) *des arguments cliniques et épidémiologiques*: de nombreuses études convergent en faveur d'anomalies du développement cérébral que ce soit chez l'homme ou l'animal (Rapoport et al., 2012)(Millan et al., 2016). De nombreuses anomalies d'ordre neurologique, cognitif ou comportemental ont été observées ou reportées chez les enfants futurs patients souffrant de schizophrénie. Les études épidémiologiques de suivi de cohorte permettent également d'apporter des arguments forts pour ce modèle. La plupart des études mettent en évidence :
 - des complications obstétricales plus fréquentes (Byrne et al., 2007), et des infections maternelles durant la grossesse plus nombreuses (en particulier virales)(Cannon et al., 2002)
 - des anomalies physiques mineures : anomalies crânio-faciales indiquant des anomalies de développement des arcs branchiaux (implantation du haut palais, anomalies des fentes palpébrales, oreilles implantées trop bas, anomalies de la ligne d'implantation des cheveux) et anomalies des dermatoglyphes (Green et al., 1989)
 - des anomalies comportementales et neurologiques prémorbides : les individus développant une schizophrénie présentent des performances cognitives moindres et plus de troubles moteurs dans l'enfance (Dickson et al., 2012). On remarque notamment des retards d'acquisition dans de nombreux domaines (langage et motricité en particulier). Ces anomalies sont présentes de façon graduellement inversées avec l'âge de début des troubles, indiquant une charge neurodéveloppementale plus lourde chez les patients avec schizophrénie précoce (Children Onset Schizophrenia, COS) (Biswas et al., 2007).

- (ii) *des arguments paracliniques* :

- Études de neuro-imagerie : les études chez les patients montrent des anomalies structurales nombreuses, diffuses et hétérogènes, correspondants à une perte de parenchyme et existant avant le début des symptômes, s'aggravant avec la maladie. Cette aggravation pouvant être la conséquence des traitements, les études sur les patients avec 1^{er} épisode (first episode of psychosis, FEP) ou les patients avec début précoce sont plus instructives. Différentes études longitudinales montrent des anomalies structurelles ou fonctionnelles chez les sujets à haut risque et montrent une continuité entre la schizophrénie à l'âge adulte et la COS, la perte de substance grise se localisant progressivement au niveau des aires fronto-temporales dans les deux cas. Des études de jumeaux discordants pour la maladie à début précoce (COS) ont trouvé des résultats en faveur d'un possible marqueur « trait » : la perte de substance grise qui se normalise à l'adolescence. Cette normalisation pourrait représenter un phénotype « résilient », dans lequel la perte initiale serait un marqueur de vulnérabilité génétique. Les études en DTI (techniques de tenseur de diffusion) rapportent des anomalies de la substance blanche (SB) avec des modifications diffuses de l'intégrité des fibres tout au long de la maladie en particulier au niveau préfrontal (Karlsgodt, 2016). Ces anomalies sont retrouvées de façon prospective chez les sujets à haut risque (UHR) qui développent la maladie (Carletti et al., 2012) ou de façon corrélée au retentissement clinique et fonctionnel (Krakauer et al., 2017). La réalisation d'imagerie fœtale et périnatale chez les enfants apparentés sains et UHR permet un regard privilégié sur le neurodéveloppement précoce (pour revue (Gilmore et al., 2018)). Une étude met en évidence des anomalies chez les enfants à fort risque

génétique de sexe masculin, appuyant l'hypothèse d'un dimorphisme sexuel (Gilmore et al., 2010). Cependant on est encore loin de pouvoir prédire un risque de transition psychotique avec l'imagerie, même en utilisant les outils de machine learning. Ceci en raison de l'impact conjoint des facteurs environnementaux et génétiques qui contribuent également, avec le neurodéveloppement précoce, à la survenue des troubles. L'imagerie fonctionnelle et la DTI ont également apporté d'autres informations, notamment sur les fonctionnements en réseau dans le cerveau. On sait par exemple que certains réseaux tel que le « default mode network » sont dysfonctionnels, comme dans d'autres maladies du neurodéveloppement. L'organisation en réseau dite « small world » est la plus efficiente dans les systèmes biologiques, mais chez les patients on retrouve des anomalies de ce réseau (Fornito et al., 2011), comme chez les apparentés sains (de façon moins importante) (Liu et al., 2012), ce qui souligne le caractère héritable de la maladie.

- Les études post-mortem : Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies de migration neuronale précoce mais pas de perte neuronale (malgré les résultats de neuro-imagerie), ni de gliose. Elles convergent vers trois types d'anomalies cellulaires : augmentation de la densité corticale des neurones pyramidaux, aberrations morphologiques de certains interneurons et diminution du nombre d'oligodendrocytes (Brennand et al., 2012). Les études de transcriptome sont encore peu nombreuses mais pourraient être prometteuses (Ramaker et al., 2017).
- Les études hiPSC (Human-Induced Pluripotent Stem Cells) : l'intérêt de cette technique en psychiatrie est d'accéder aux mécanismes neuronaux synaptiques déficitaires sans les facteurs confondants que sont les effets environnementaux et de mieux appréhender les mécanismes neurodéveloppementaux à l'origine des

troubles. Les résultats montrent une connectivité neuronale diminuée, un nombre de neurites, de taux de protéines dendritiques et de récepteurs au glutamate moindres (Brennand et al., 2011) mais il reste encore beaucoup de limites à cette approche dans le cadre des troubles neuropsychiatriques et plus particulièrement la schizophrénie (Hoffman et al., 2018).

- Les études génétiques (cf. Partie I, « Facteurs de risque génétiques »)
- Les études sur modèle animal : les études de lésions hippocampales en période périnatale et les lésions néonatales du cortex préfrontal chez le rat montraient une bonne validité de construction. Les études génétiques orientées sur certains gènes candidats impliqués dans le neurodéveloppement ont permis des modèles de souris intéressantes, présentant des anomalies comportementales et cognitives proches des patients, et des anomalies post-mortem évocatrices (notamment au niveau des interneurons GABAergiques possiblement secondaires à un défaut d'input excitateur glutamatergique) (Mallet, 2012).

Les arguments en faveur d'anomalies neurodéveloppementales tardives :

Beaucoup moins nombreuses, les études s'intéressant au neurodéveloppement tardif convergent en faveur d'anomalies de la plasticité synaptique et de la maturation cérébrale. La maturation pubertaire pourrait jouer un rôle important dans les anomalies maturationnelles, notamment via une dysrégulation hypothalamo-hypophysaire. Plusieurs études sur les modèles animaux montrent qu'un taux continu élevé de cortisol pourrait être neurotoxique notamment au niveau de l'hippocampe, entraînant des atrophies dendritiques, une inhibition de la neurogenèse du gyrus denté et une perte neuronale accrue (Pruessner et al., 2017).

Les études de neuro-imagerie confirment également la survenue d'anomalies neurodéveloppementales tardives particulièrement au niveau des lobes temporaux médians (dont l'hippocampe) et préfrontaux en continuité avec l'hypothèse neurodéveloppementale

initiale. Le suivi longitudinal des sujets à haut risque a également permis de montrer une perte de substance grise localisée dans ces régions au moment de l'émergence des troubles (Wood et al., 2009), bien que d'autres études montrent plutôt des anomalies préexistantes à l'émergence des troubles et des anomalies non-spécifiques chez les sujets à haut risque (Bartholomeusz et al., 2017).

Vers un modèle intégratif

Keshavan propose un modèle intégratif des hypothèses neurodéveloppementales (précoce et tardive) et neuro-dégénératives et de l'hypothèse glutamatergique ; le « three hit model », dans laquelle ce neurotransmetteur jouerait un rôle dans chacune des trois « fenêtres critiques de vulnérabilité » (vie prénatale, adolescence, et les premières années d'évolution de la maladie). Les atteintes cérébrales précoces peuvent mener à des dysplasies de certains réseaux neuronaux, pouvant expliquer certaines anomalies prémorbides observées chez de nombreux patients. Le « pruning » excessif à l'adolescence et l'hyperactivité phasique dopaminergique expliquerait le début des troubles, enfin, ces altérations neurochimiques associées à l'absence de traitement expliqueraient la détérioration observée après le début de la maladie. Le dysfonctionnement glutamatergique jouerait un rôle prédisposant. La notion de neuroplasticité est ici fondamentale (à l'inverse des précédentes hypothèses).

L'opposition modèle neuro-dégénératif / modèle neurodéveloppemental semblant obsolète, on peut formuler l'hypothèse d'un modèle neurodéveloppemental plus intégratif, qui s'étend de la conception aux premières décades de vies de l'individu.

Conclusion

L'ensemble des données épidémiologiques, cliniques et paracliniques convergent en faveur du modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie, même si de nombreuses questions restent sans réponse sur les mécanismes initiaux sous-tendant ces anomalies développementales.

Ce modèle n'est pas exclusif des autres voies de recherches sur l'étiopathogénie du trouble. En effet, des mécanismes sous-tendus par des anomalies de régulation du stress oxydatif, ou des dysfonctionnements immunitaires pourraient également intervenir.

6. Interaction entre facteurs génétiques et environnementaux

Dans le modèle neurodéveloppemental, la schizophrénie est la conséquence d'anomalies de développement et de maturation cérébraux engendrées par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Certains gènes jouant un rôle dans la migration neuronale et gliale, la prolifération cellulaire, la croissance axonale, la synaptogenèse et l'apoptose seraient associés à la schizophrénie. Les études épidémiologiques ont également mis en évidence des facteurs environnementaux précoces tels qu'une augmentation de la fréquence des complications obstétricales chez les futurs patients, un taux d'infections pré et périnatales plus élevés. Des interactions gène-environnement ont été mises en évidence : nombre de gènes candidats dans la schizophrénie sont régulés par l'hypoxie (*COMT*, *CHRNA7*, *NRG1*...) (Schmidt-Kastner et al., 2012).

Inspiré par les travaux de Knudson (1971) en cancérologie, Bayer (1999) formule la « two hit hypothesis », basée sur les constatations que ni le modèle génétique ni le modèle environnemental seuls ne pouvaient rendre compte de la survenue des troubles schizophréniques. La condition préalable à une vulnérabilité étant un gène mutant (dysfonctionnel) hérité des parents ou secondaire à une mutation de novo (mutation spontanée dans un des gamètes ou post-zygotique) ; cette contribution génétique pouvant être accentuée par la présence d'autres mutations de gènes candidats (comme dans le cancer). Enfin la deuxième condition au déclenchement de la maladie serait l'exposition à certains facteurs environnementaux (infections virales, complications obstétricales, stress sociaux, cannabis...). Cette hypothèse est liée au modèle neurodéveloppemental, les auteurs précisant que les gènes mutés seraient impliqués dans le neurodéveloppement ou la maturation cérébrale, et que la fonction de ces gènes pourrait être modulée ensuite par les facteurs environnementaux isolés ou cumulés (second hit), précoces ou tardifs.

Cette « two hit hypothesis » est un modèle de référence dans les travaux de recherche sur le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie chez l'humain et chez l'animal (Robertson et al., 2006). Elle se rapporte plus globalement au fait qu'une atteinte (hit) génétique ou environnementale est nécessaire à deux périodes clés du neurodéveloppement : en pré ou/et péri natal, puis lors de l'adolescence.

Pourtant, comme l'avait formulé Keshavan avec la « three hit hypothesis » (Keshavan, 1999), des modifications surviennent encore au-delà de l'éclosion des symptômes psychotiques, qu'elles soient cognitives ou neuroanatomiques. Ceci peut s'expliquer notamment par la plus grande susceptibilité à l'apoptose « immédiate » des neurones des patients (Jarskog et al., 2005), leur susceptibilité aux processus pro-apoptotiques (stress oxydatif, excitotoxicité glutamatergiques) mais également par la persistance du processus neurodéveloppemental au-delà de la limite supposée de l'adolescence. Petanjek et coll (Petanjek et al., 2011) ont étudié

la densité des épines synaptiques dans le cortex préfrontal humain chez 32 sujets en post mortem (dont l'âge s'étendait de la naissance à 92 ans) et ont mis en évidence des phénomènes de surproduction et de remodelage développemental persistant pendant toute la troisième décennie de la vie avant de se stabiliser.

Cette très large période de développement a des implications non négligeables sur les effets de l'interaction gène environnement dans la genèse des troubles neuropsychiatriques tardifs, tels que la schizophrénie d'apparition tardive (Very-Late et Late Onset Schizophrenia ou Psychose Hallucinatoire Chronique). On sait que les gènes ont des répercussions différentes sur le neurodéveloppement en fonction du temps (Rapoport et al., 2012).

Conclusion

La schizophrénie est une pathologie fréquente et invalidante dont les mécanismes étiopathogéniques sont encore mal compris. Ce trouble représente un ensemble clinique hétérogène, conceptualisé dans sa vulnérabilité et sa survenue par différents modèles étiologiques dont l'interaction est probable.

Le développement d'une schizophrénie est certainement l'aboutissement d'un ensemble de facteurs de vulnérabilité, avec des interactions complexes entre facteurs génétiques, environnementaux psychosociaux et biologiques (de survenue précoce ou tardive).

La revue de la littérature des différents facteurs de vulnérabilité présentée ici ne se veut pas exhaustive. Elle permet cependant d'étayer l'hypothèse d'un trouble multifactoriel, puisqu'aucun des facteurs présentés ici n'est ni nécessaire ni suffisant pour le déclenchement de la maladie. Dans tous les cas, des perspectives de prévention primaire simples peuvent être envisagées pour diminuer la survenue de facteurs de vulnérabilité environnementaux : meilleur accès aux soins obstétricaux, information sur les effets des toxiques par exemple. Ces mesures de santé publique sont de toute façon justifiées en dehors de l'objectif spécifique de diminuer la prévalence de la schizophrénie. Pour poursuivre cette approche préventive, les études ont été nombreuses pour identifier les facteurs de vulnérabilité, mais on peut également s'interroger sur la nature des facteurs de résilience/protection à la maladie.

II- Problématique et objectifs

La mise en évidence des facteurs de vulnérabilité impliqués dans les troubles psychiatriques nécessite de tester des hypothèses précises sur les modèles étiopathogéniques et sur les facteurs environnementaux impliqués.

Les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques convergent en faveur du modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie, à partir duquel nous avons formulé nos hypothèses dans les différents travaux présentés, pour tenter de limiter l'hétérogénéité phénotypique de la schizophrénie. D'autre part, les données de la revue de la littérature convergent en faveur de l'impact de la consommation de cannabis sur le risque de transition psychotique et donc de schizophrénie, mais elles mettent également en exergue un candidat non suspecté jusqu'alors : la consommation de tabac.

Le DSM-5 a été initialement réfléchi pour permettre une approche plus dimensionnelle des troubles psychiatriques avec la prise en compte de leur sévérité et des troubles cognitifs dont souffrent les patients, à l'origine d'un lourd handicap. Il n'a pas rempli toutes ses promesses, mais à terme, l'abandon de l'approche catégorielle au profit de l'approche dimensionnelle permettra une caractérisation clinique, cognitive et paraclinique certainement plus adaptée à la pratique des cliniciens et des chercheurs, avec dans la même continuité le développement des RDoc (research domain criteria).

Nous avons pris l'exemple du trouble schizophrénique dans notre revue de la littérature, dont le modèle étiopathogénique a fait l'objet de nombreuses conceptualisations depuis le début de l'histoire de la psychiatrie, notamment française (Philippe Pinel), principalement sous la forme d'une diathèse stress-neurodéveloppement, impliquant deux principaux corrélats

structurels et neurobiologiques (l'hippocampe comme siège de lésion développementale et l'axe hypothalamo-cortico-hypophysaire, sous-tendant la vulnérabilité au stress).

Ce même modèle doit être mis à jour à la lumière des dernières avancées des neurosciences, notamment en prenant en compte de nouvelles données (telles que le rôle potentiel de l'inflammation et de la microglie comme médiatrice des lésions neurodéveloppementales) mais reste valide pour conceptualiser l'hétérogénéité clinique observée et la multitude des facteurs de vulnérabilité et des mécanismes physiopathologiques impliqués.

Pour avancer sur la connaissance des déterminants et des corrélats de certaines dimensions cliniques, notamment la dimension psychotique, il est intéressant d'appliquer les modèles utilisés dans le trouble schizophrénique à d'autres troubles psychiatriques mais également en population générale. Cela permet une remise en question de la nosographie (approche transdiagnostique) mais également de la distinction entre le normal et le pathologique (continuum).

C'est avec cette approche que nous avons étudié dans un premier axe de recherche les liens entre certains marqueurs neurodéveloppementaux précoces, la consommation de cannabis et la schizophrénie, d'une part, et certains marqueurs neurodéveloppementaux et le trouble bipolaire d'autre part.

Dans un deuxième axe de recherche nous étudions plus spécifiquement l'impact de la consommation de tabac sur le phénotype clinique et cognitif chez des patients souffrant de schizophrénie, puis sur le phénotype psychotique (au sens du spectre psychotique au sens large, avec les expériences de type psychotique), en population générale.

Dans un dernier axe nous nous intéressons au phénotype psychotique dans une population adolescente hospitalisée en psychiatrie pour la première fois, dont le diagnostic de certitude est confirmé de façon prospective 6 mois après l'hospitalisation.

Notre objectif global est de montrer qu'en s'intéressant à des facteurs environnementaux, dans le cadre d'un modèle étiopathogénique posé (ici neurodéveloppemental), nous pouvons arriver à définir des entités phénotypiques plus distinctes au sein de certains troubles psychiatriques (catégorisés), et en utilisant une approche dimensionnelle de certains phénomènes cliniques, étendre cette approche à la population générale. Les enjeux sont théoriques, avec une meilleure compréhension de l'étiopathogénie des troubles, mais également pratiques, avec une approche personnalisée de la prévention et de la prise en charge du patient.

III- Méthodes d'analyse des marqueurs neurodéveloppementaux et des facteurs de risque

1-Population psychiatrique du CHU

Louis Mourier

1.1 Patients suivis pour un trouble schizophrénique

- Patients :

Le recrutement s'est effectué sur le secteur de Colombes (92), par rappel des patients suivis en consultation au CHU Louis Mourier (APHP) ou au Centre Médico-Psychologique. Pendant un an, chaque patient diagnostiqué comme ayant un trouble schizophrénique a été contacté, après discussion avec son psychiatre (afin de vérifier l'inclusion éventuelle dans l'étude).

Tous les patients ont tous reçu des informations orales et écrites et se sont engagés à participer à l'étude (n=61). Trente patients rencontrés ont refusé le protocole. Le protocole d'étude a été approuvé par les commissions françaises d'éthique et de protection des données et de la liberté de l'information. Les critères d'inclusion étaient les suivants : diagnostic de schizophrénie selon le DSM-IV-TR, âgé de 18 à 50 ans, ayant un état stable sans changement de traitement ou de symptômes pendant au moins 4 semaines et avec une durée des troubles d'au moins 1 an. Certains patients n'ont pas rempli toutes les évaluations cognitives en raison d'une rechute entre les deux évaluations (six patients du groupe ayant consommé du cannabis avant le début des troubles et cinq patients dans l'autre groupe).

Les critères d'exclusion étaient : maladies neurologiques, dépression (évaluée avec l'échelle de dépression de Calgary CDSS) et le retard mental évalué par le test national de lecture chez l'adulte (fNART).

- Examen psychiatrique :

Tous les patients ont été évalués avec l'entretien diagnostique pour études génétiques (DIGS), un entretien semi-structuré de dépistage des critères DSM-IV-TR (*DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2000*) pour la schizophrénie et d'autres maladies psychiatriques. L'âge de début des symptômes et une forte consommation de cannabis était évaluée rétrospectivement (avec vérification dans le dossier médical et l'entourage quand il était disponible). L'âge de début de la schizophrénie était défini comme l'âge auquel les premiers symptômes positifs étaient documentés. Nous avons divisé l'échantillon en deux groupes en fonction de leur utilisation déclarée de cannabis avant l'apparition de la schizophrénie. Le premier groupe (SCZcan-) était composé de 27 participants atteints de schizophrénie qui n'avaient jamais consommé de cannabis (N = 9) ou avaient consommé du

cannabis après l'apparition de la maladie ou ne présentaient pas de critères de dépendance ou d'abus (N = 18). Le deuxième groupe (SCZcan +) concernait les consommateurs réguliers de cannabis déclarant une forte consommation de cannabis avant l'apparition de la schizophrénie et les critères de diagnostic pour un abus (N = 6) ou une dépendance au cannabis (N = 28). La forte consommation de cannabis était définie comme une consommation quotidienne de cannabis avant l'apparition du trouble psychotique. Le diagnostic de schizophrénie chez les parents au premier degré a été rapporté par les participants et un membre de la famille contacté et recherché dans leur dossier médical (FIGS). L'évaluation des symptômes cliniques a été réalisée à l'aide de l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). L'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF) du DSM-IV a été administrée.

- Signes Neurologiques Mineurs

Les signes neurologiques mineurs (SNM) sont considérés comme un reflet d'anomalies neurodéveloppementales précoces (pré et périnatales) et sont sans valeur localisatrice. Ils ne s'intègrent pas dans un syndrome neurologique défini et font intervenir surtout des fonctions intégratives. La prévalence en population générale est de 5% (Bombin et al., 2005).

Ils sont fréquents dans les pathologies développementales à début précoce (autisme) (Hallett et al., 1993; Jansiewicz et al., 2006). L'étude des signes neurologiques mineurs peut permettre de définir des sous-groupes de patients plus homogènes, partageant les mêmes facteurs étiopathogéniques. Chez les patients souffrant de schizophrénie, des signes neurologiques mineurs (SNM) sont présents dès l'enfance (Schubert and McNeil, 2004; Walker et al., 1999, 1994). Ils sont considérés comme un marqueur trait (Chan et al., 2010) et remplissent les critères d'un marqueur endophénotypique (Chan et al., 2018; Gourion et al.,

2003). En effet, les SNM constituent des caractères phénotypiques mesurables, fréquemment retrouvé chez les patients (environ 50 à 65% des patients), et de façon intermédiaire chez les apparentés sains. Ils représentent un marqueur trait stable qui reflète une vulnérabilité génétique. La présence de SNM peut permettre de distinguer les patients, selon l'importance de la charge neurodéveloppementale précoce dans le développement de la maladie.

La plupart des échelles de mesure des SNM étudient trois dimensions : l'intégration sensorielle (tâches fondées sur des perceptions sensibles), l'intégration motrice (réalisation de tâches motrices basée sur des perceptions sensorielles) et la coordination motrice (réalisation de séquences motrices plus ou moins complexes).

L'échelle d'évaluation neurologique (NES, Neurological Evaluation Scale) est l'échelle la plus utilisée dans la littérature internationale. Elle implique un examen neurologique standardisé avec 26 items répartis en 4 dimensions : intégration sensorielle, coordination motrice, séquençage d'actes moteurs complexes et « autres » (incluant la qualité de la latéralisation, les mouvements involontaires). Les signes mineurs ont été évalués sur une échelle de 0, 1, 2, indiquant respectivement une altération normale, légère et marquée.

- Évaluation cognitive

La cognition comme marqueur neurodéveloppemental

Le dysfonctionnement cognitif est une caractéristique du trouble schizophrénique (Kahn and Keefe, 2013), bien qu'il soit retrouvé dans d'autres troubles également (notamment le trouble bipolaire). D'un point de vue trajectorien, ce dysfonctionnement dans la schizophrénie est considéré comme un marqueur d'une atteinte neurodéveloppementale ; étant présent dès l'enfance et bien en amont des troubles (Meier et al., 2014). L'étude de la cognition associée

à la schizophrénie englobe différents concepts, y compris les déficits développementaux précoces qui peuvent rester stables dans le temps, et les déficits qui apparaissent lors du développement ultérieur (Reichenberg et al., 2010). Le déclin observé dans les performances cognitives pourrait être dû au phénomène de retard développemental (le développement cognitif est insuffisant pour suivre le développement observé chez les sujets sains (hypothèse dynamique)). Le déclin cognitif pourrait également représenter une perte absolue de la capacité cognitive acquise antérieurement (hypothèse statique). Il est possible que ces deux phénomènes soient impliqués, mais dans tous les cas peu d'arguments appuient l'hypothèse d'un déclin développemental franc.

Ainsi l'étude des troubles cognitifs, plus particulièrement des dysfonctionnements des différents processus, peut apporter à la compréhension des différents troubles psychiatriques, en particulier la schizophrénie, et donner un indice de la charge neurodéveloppementale chez un patient donné.

Quotient intellectuel

Le quotient intellectuel pré-morbide a été estimé à l'aide du NART ("National Adult Reading Test (NART) test manual (Part 1," n.d.) et de l'indice de Barona (Barona et al., 1984).

Fonctions exécutives

Nous avons utilisé le Wisconsin Card Sorting Test (WCST), le test de figure complexe de Rey-Osterrieth (ROCF) et le California Verbal Learning Test (CVLT) impliqué dans les fonctions de mémoire et les fonctions exécutives.

Le WCST comprenait quatre cartes de relance et 128 cartes de réponse. Le ROCF (figure de Rey) est une tâche qui consiste à copier une figure géométrique puis à la reproduire depuis la mémoire, soit immédiatement (T0), soit après un délai (T1). Ce test permet également

d'évaluer la composante visuo-spatiale de la mémoire de travail, la mémoire épisodique, ainsi que l'attention et la planification.

Attention, perception et évaluation de la vigilance

Nous avons utilisé le test de réseau attentionnel (ANT, Attention Network Test). Ce paradigme récent examine l'efficacité de l'alerte, de l'orientation et du contrôle exécutif de l'attention. (https://www.sacklerinstitute.org/cornell/assays_and_tools/ant/jin.fan/).

Fonctions mnésiques

La mémoire visuelle a été évaluée avec la ROCF. La mémoire auditive et l'efficacité de l'attention ont été testées avec le test d'empan endroit, tandis que le test d'empan inversé évalue la mémoire de travail plus que l'attention. Enfin, les compétences d'apprentissage, la mémoire verbale et épisodique, l'attention et les fonctions exécutives ont été évaluées avec le CVLT.

La tâche d'empan endroit est une mesure courante de la mémoire à court terme et la tâche d'empan inversé mesure la mémoire de travail auditive (sous-test WAIS III-R). Le CVLT est un test clinique largement utilisé de la mémoire déclarative verbale et de la fonction exécutive. La procédure d'administration comprend la présentation orale et le rappel d'une liste de 16 mots sur cinq essais d'apprentissage, ainsi qu'une présentation unique d'une seconde liste à apprendre. Ensuite on procède à des essais de rappel à court et à long terme de la première liste, ainsi qu'à un essai de reconnaissance.

- Analyse statistique

Le test du Chi2 et le test t de Student ont été utilisés pour comparer respectivement les variables qualitatives et quantitatives. Des tests non paramétriques ont été utilisés lorsque requis. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux, le niveau de signification étant inférieur à 0,05. Nous avons utilisé le logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (version 18.0). Nous avons calculé la valeur du d de Cohen et la corrélation effet-taille, r_{YI} , en utilisant les moyennes et les écarts types des deux groupes (1 pour SCZcan +, 2 pour SCZcan) : $d \text{ de Cohen} = M1 - M2 / \text{spooled}$; où $\text{spooled} = \sqrt{[(s_1^2 + s_2^2) / 2]}$ et $r_{YI} = d / \sqrt{(d^2 + 4)}$. d et r_{YI} sont positifs si la différence moyenne est dans la direction prédite.

1.2 Patients adolescents hospitalisés pour un premier épisode

- **Population** : jeunes adultes hospitalisés pour la 1ère fois dans l'unité de jeunes adultes du service de psychiatrie de l'hôpital Louis Mourier, à Colombes, âgés de 16 à 26 ans, sans ATCD psychiatrique. Les patients ne comprenant pas le français, présentant des troubles neurologiques, un retard mental ou présentant un traitement psychiatrique à l'entrée ou déjà hospitalisés auparavant étaient exclus de l'étude.

- **Collecte de données** : L'évaluation reposait principalement sur l'évaluation clinique à l'entrée et le diagnostic à la sortie d'hospitalisation (codage CIM10), réactualisé par le rappel du psychiatre 6 mois après le début des troubles pour connaître l'évolution diagnostique.

Les expériences psychotiques ont été mesurées à l'aide de la version 16 du questionnaire des Prodromes (Prodromes Questionnaire PQ-16), qui présente des propriétés psychométriques acceptables tant chez les populations saines que chez les populations à risque élevé (Ising et al., 2012). Il contient 16 items oui / non, ce qui donne un score sur 16. L'intensité des expériences est évaluée de 0 à 4. Le questionnaire évalue notamment les symptômes positifs (hallucinations visuelles et auditives, humeur délirante / perplexité, idées de référence et pensées persécutives) et les symptômes négatifs (anxiété sociale excessive, avolition).

La consommation de cannabis, de tabac et d'alcool était également évaluée à l'aide d'auto-questionnaires :

-l'AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) est un auto-questionnaire de 10 items allant de 0 à 4 points, évaluant la relation du patient à l'alcool(Bohn et al., 1995).

-le CUDIT (Cannabis Use Disorders Identification Test) est un auto-questionnaire évaluant la consommation de cannabis (Adamson and Sellman, 2003)

-le Fagerström est un auto-questionnaire de 10 items qui évalue la dépendance à la nicotine (Pomerleau et al., 1994)

Les antécédents de traumatismes infantiles étaient également recherchés avec la CTQ (Children Trauma Questionnaire)(Paquette et al., 2004). La CTQ comprend 70 items avec une échelle de type Likert, et identifie 5 types de traumatismes infantiles (abus physique, émotionnel, négligence émotionnelle, physique et abus sexuel) ainsi que le risque de déni.

Plusieurs autres paramètres étaient recueillis : antécédents personnels et familiaux, traitements à l'entrée et à la sortie, lieu de vie et niveau scolaire.

- **Statistiques** : Des statistiques descriptives (moyenne, écart-type et pourcentage) sont utilisées afin de décrire les prévalences et caractéristiques cliniques. Les tests utilisés sont paramétriques (Chi², t de Student) et non paramétriques (Fisher (=f), Mann-Whitney) en

fonction de la taille des échantillons. L'analyse statistique des données a été faite avec le logiciel *SPSS 20.0*.

2-Population psychiatrique de la Cohorte Nationale du réseau Fondamental

2.1 Population étudiée

Les deux études concernant le tabagisme et la schizophrénie et présentées en 3^e partie sont des études transversales basées sur la cohorte FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (Schürhoff et al., 2015)). La cohorte FACE-SZ s'appuie sur un réseau national français de 10 Centres Experts en schizophrénie (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Colombes, Créteil, Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Strasbourg, Versailles), créé par le ministère français de la recherche. Les patients stables âgés de plus de 16 ans ont été adressés par leur médecin généraliste ou leur psychiatre, qui a ensuite reçu un rapport d'évaluation détaillé avec des suggestions d'interventions personnalisées. Les patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif selon les critères du DSM-IV-TR (DSM-IV-TR: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 2000) ont été recrutés. Tous les patients inclus étaient des patients ambulatoires, vivant à l'extérieur de l'hôpital pendant plus de 4 semaines au moment de l'évaluation, alors que les patients institutionnalisés n'étaient pas inclus.

Le protocole d'évaluation a été approuvé par le comité d'éthique compétent (CPP-Ile de

France IX, 18 janvier 2010).

2.2 Données collectées utilisées dans le cadre de la thèse

Les patients ont été interrogés par des membres de l'équipe multidisciplinaire spécialisée des Centres Experts. Les entretiens diagnostiques ont été réalisés par deux psychiatres indépendants, selon l'Enquête clinique structurée sur les troubles mentaux (SCID 1.0) (First et al., 2002). Des informations sur l'éducation (années de scolarité), la durée de psychose non traitée, la durée de la maladie (en années) ont été enregistrées. La durée de psychose non traitée était définie comme le nombre d'années écoulées entre l'apparition de la maladie et la date du premier traitement antipsychotique reçu. La durée de la maladie était définie par le nombre d'années écoulées entre le premier épisode psychotique (rapporté par le psychiatre référent du patient) et l'évaluation au centre expert. Cette durée a été confirmée par l'utilisation des dossiers d'hospitalisation et des entretiens familiaux.

La psychopathologie psychotique et générale a été évaluée à l'aide de l'hétéro-questionnaire du syndrome positif et négatif (PANSS) (Kay et al., 1987). L'akathisie a été mesurée avec l'échelle de Barnes Akathisia (Barnes, 1989), selon la méthode décrite dans (Berna et al., 2015). Les effets secondaires extra-pyramidaux ont été évalués à l'aide de l'échelle de Simpson-Angus (Simpson and Angus, 1970) et les patients étaient considérés comme atteints de parkinsonisme s'ils présentaient un score de 0,65 ou plus (Janno et al., 2005). Une échelle de mouvements involontaires anormaux (AIMS) a été utilisée pour évaluer la dyskinésie tardive (Guy, 1976).

Le traitement antipsychotique était noté, ainsi que d'autres médicaments, en particulier les médicaments anticholinergiques, les antidépresseurs, les stabilisateurs de l'humeur et les benzodiazépines. Comme les benzodiazépines peuvent être utilisées non quotidiennement

(contrairement aux antidépresseurs et aux stabilisateurs de l'humeur), seule l'utilisation quotidienne de benzodiazépines pendant plus de 4 semaines a été considérée comme une utilisation régulière de benzodiazépines. Les patients prenant deux antipsychotiques ou plus étaient considérés comme recevant une polythérapie. Les doses de traitement antipsychotique ont été converties en équivalents de chlorpromazine (CPZ100eq), et ont été calculées selon la méthode de la dose minimale efficace (Leucht et al., 2015). Tous les patients prenaient un traitement stable depuis plus de 4 semaines.

2.3 Statut tabagique

Le tabagisme actuel était défini comme le tabagisme quotidien actuel car la consommation de tabac non quotidienne est rare chez les patients atteints de schizophrénie (de Leon and Diaz, 2005). Les participants qui déclarent ne pas fumer ou ne pas fumer quotidiennement ont également été considérés comme des non-fumeurs, tout comme les participants ayant un substitut nicotinique ou utilisant la cigarette électronique. Le nombre de paquets/année a été calculé en multipliant le nombre de paquets de cigarettes fumés par jour par le nombre d'années pendant lesquelles la personne a fumé.

2.4 Latéralité

La latéralité ou préférence manuelle est un moyen simple d'estimer la latéralisation des grandes fonctions cérébrales (cognition, langage), et elle serait la résultante de différents facteurs génétiques et environnementaux (traumatismes obstétricaux par exemple) (Satz and Green, 1999). Une mauvaise latéralisation, plus qu'une latéralisation à gauche, pourrait être l'indice d'un défaut de latéralisation des grandes fonctions cérébrales et donc d'une charge

neurodéveloppementale. La latéralité a été évaluée avec l'échelle de latéralité d'Edinburgh (EHI=Edinburgh Handedness Inventory). Cette échelle donne des scores de -100 (gaucher) à +100 (droitier). C'est une échelle quantitative. On est considérée comme « bien latéralisé » entre -100 et -70 et +70 et +100.

2 .4 La cognition

Les données cognitives ont été recueillies au terme de deux demi-journées d'évaluation avec un neuropsychologue et comprenaient l'évaluation du QI, de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives.

Principaux tests cognitifs réalisés lors des évaluations des patients

	Patients souffrant de schizophrénie	Patients souffrant de trouble bipolaire
QI prémorbide et actuel	f-NART, WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale)	WAIS
Compétences verbales	WAIS	
Fonctions mnésiques	CVLT (California Verbal Learning Test), Empan	
	Test des portes	Mémoire spatiale
Fonctions exécutives et résolution de problèmes	TMT (Trail Making Test), Fluences verbales, WAIS	
	Test des 6 éléments	
Fonctions attentionnelles, vigilance et perception	WAIS, CPT (Continuous Performance Test)	

- Le Test national de lecture pour adultes (f-NART) fournit une estimation de la capacité intellectuelle prémorbide.
- La WAIS-3 (Wechsler Adult Intelligence Scale, 3ème édition) fournit une mesure de la

fonction intellectuelle générale chez les adolescents et les adultes plus âgés. Sept sous-tests abrégés ont été utilisés pour estimer le QI total (QIT), le QI verbal (QIV) et le QI de performance (QIP), et ont permis l'exploration des zones cognitives suivantes: complètement d'images (exploration visuelle et perception des détails), symboles (coordination visuelle-motrice, vitesse motrice et mentale), similitudes (raisonnement verbal abstrait), Arithmétique (résolution de problèmes mathématiques), raisonnement matriciel (résolution de problèmes abstraits non verbaux, raisonnement spatial inductif), mémoire des chiffres (attention, mémoire de travail, contrôle mental)), information (informations générales issues de la culture, mémoire sémantique). Un sous-test supplémentaire, la séquence lettres-chiffres, a été administré, ce qui, avec 2 autres sous-tests principaux, mémoire des chiffres et arithmétique, a permis de calculer un indice de mémoire de travail

- Le Trail Making Test (TMT) reflète le contrôle de l'attention, l'exploration visuelle, la vitesse et la flexibilité mentale. Il est demandé au sujet de connecter, en créant des lignes au crayon, des nombres encerclés disposés au hasard sur une page dans le bon ordre (partie A) et des chiffres et des lettres encerclés en alternance (partie B).

-Le California Verbal Learning Test (CVLT) est conçu pour mesurer l'apprentissage verbal et la mémoire à l'aide d'une tâche d'apprentissage comprenant plusieurs essais. L'examineur lit la liste de mots et note les réponses orales du patient mot pour mot dans l'ordre dans lequel elles sont données. L'efficacité d'apprentissage, les stratégies, la gestion des interférences et les biais d'apprentissage sont mesurés.

- Le test des Portes est un test de mémoire à reconnaissance visuelle dans lequel les participants regardent des photographies de 12 portes pendant 3 secondes chacune. Immédiatement après, les participants se voient présenter 12 rangées de 4 portes et sont invités à identifier la porte de la liste précédente. Dans la deuxième partie, de nouvelles photographies de portes sont affichées, mais les stimuli de reconnaissance sont assez

similaires à la liste des clés.

- Le test de performance continue à paires identiques (Continuous Performance Test, Identical Pairs, CPT-IP) est une mesure informatisée de l'attention ou de la vigilance soutenue et focalisée. Cette version fait partie de la MCCB (Matrices Consensus Cognitive Battery) et consiste à surveiller une série de plusieurs chiffres et à répondre en appuyant sur un bouton chaque fois que 2 stimuli consécutifs sont identiques.

- Le Test des 6 éléments comprend 2 fois trois tâches simples à réaliser en 15 minutes (dénomination écrite de dessins, problèmes arithmétiques, énoncer un trajet), à réaliser en suivant des règles (pas de tâches identiques à la suite). Ce test nécessite des capacités de planification et reflète les fonctions exécutives.

2.5 Analyse statistique

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques, les troubles liés aux substances et les médicaments ont été comparés entre les deux groupes en fonction de leur statut d'intérêt. Les données ont été exprimées en proportions ou en moyennes et en écarts-types. Le test du Chi² et le test t de Student ont été utilisés pour comparer respectivement les variables qualitatives et quantitatives. Des tests non paramétriques ont été utilisés lorsque requis. Des analyses multivariées utilisant plusieurs régressions linéaires (modèle simultané) ont ensuite été effectuées pour déterminer les variables potentiellement associées au statut tabagique. Les variables pertinentes aux modèles ont été sélectionnées à partir de l'analyse univariée, à partir d'un seuil p-value $\leq 0,20$. Comme des niveaux plus traditionnels (tels que 0,05) peuvent ne pas identifier les variables connues pour être importantes, nous avons choisi un seuil de 0,20 pour le processus de sélection des variables dans un modèle multivarié (Bendel et Afifi, 1977; Bursac et al., 2008; Mickey et Greenland, 1989). Les modèles finaux incorporaient les

coefficients β standardisés, qui représentent un changement de l'écart type de la variable dépendante résultant d'un changement d'un écart-type dans les différentes variables indépendantes. Les variables indépendantes ayant les coefficients bêta standardisés les plus élevés sont celles ayant un effet relatif plus grand. Le niveau de signification statistique a été fixé à $p < 0,05$ pour un test bilatéral. Les données ont été analysées en utilisant SPSS 20.0.

3-Population générale américaine (Base NesarC)

3.1 Echantillon

Nous avons analysé des données transversales provenant de la deuxième vague d'un échantillon représentatif national basé sur la population, l'Enquête épidémiologique nationale sur l'alcool et les affections apparentées (NESARC, National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions). La vague NESARC 2 est une enquête auprès de 34 653 adultes (taux de réponse, 86,7%) âgés de 18 ans et plus, issus de la population civile non institutionnalisée résidant aux États-Unis, menée par l'Institut national de lutte contre l'abus d'alcool (NIAAA) en 2003-2004. Cet échantillon a été conçu pour être représentatif de la population adulte civile non institutionnalisée des États-Unis, y compris des résidents du district de Columbia, de l'Alaska et d'Hawaï. Les procédures de recrutement et de consentement éclairé ont fait l'objet d'un examen éthique complet et ont été approuvées par le Bureau du recensement des États-Unis et le Bureau de la gestion et du budget. La NESARC a suréchantillonné les ethnies Noires et Hispaniques et les jeunes adultes. Les

données ont été ajustées pour tenir compte du suréchantillonnage et de la non-réponse au niveau des ménages et des personnes. Les données pondérées ont ensuite été ajustées pour représenter la population civile aux États-Unis sur la base du recensement décennal de 2000. Les caractéristiques des enquêteurs, la formation et le contrôle de la qualité de l'enquête sur le terrain ont été décrits dans plusieurs articles (Grant and Kaplan, 2005; Le Strat and Le Foll, 2011).

3.2 Entretien diagnostique

Les participants ont été évalués à l'aide de l'AUDADIS-IV sur les troubles liés à la consommation d'alcool et les troubles mentaux associés. L'AUDADIS-IV est un entretien diagnostique, entièrement structuré, conçu pour être administré par des cliniciens ou des non-cliniciens qualifiés. Il évalue divers troubles psychiatriques, y compris les troubles liés à l'utilisation de substances, avec une grande fiabilité dans les échantillons de population générale.

3.3 Mesures utilisées dans le cadre de la thèse

- Expériences de type psychotiques (PLE, Psychosis-like Experiences) : L'AUDADIS-IV comprend 22 items évaluant un symptôme psychotique. Ces items ont été sélectionnés sur la base de leur similarité conceptuelle avec les items de la PANSS (Kay et al., 1987). Ces 22 items englobent les grands groupes de facteurs positifs, négatifs, maniaques, de désorganisation et de dépression. Les expériences de type psychotique (PLEs) représentent l'expression psychotique subclinique de la psychose et se situeraient sur un continuum avec une maladie psychotique (Shevlin et al., 2017).

- Statut tabagique : L'AUDADIS-IV pose de façon spécifique des questions sur les 5 types de tabac suivants : 1) les cigarettes ; (2) les cigares ; (3) pipe ; (4) tabac à priser ; et (5) le tabac à chiquer. Dans notre étude, les participants étaient considérés comme des fumeurs actuels s'ils utilisaient un ou plusieurs types de tabac dans les 12 mois précédant l'entrevue de la deuxième vague. Les participants étaient considérés comme d'anciens fumeurs s'ils n'utilisaient aucun type de tabac dans les 12 mois précédant l'interview de la deuxième vague, mais utilisaient auparavant un ou plusieurs types de tabac. Les participants étaient considérés comme des abstinents à vie s'ils n'avaient utilisé aucun type de tabac au cours de leur vie.

- Consommation de cannabis et de drogues / alcool : L'AUDADIS-IV comprenait une longue liste de symptômes fonctionnalisant séparément les critères du DSM-IV pour les troubles liés aux abus de substances (y compris autres que l'héroïne ou la méthadone), les stimulants, les hallucinogènes, la cocaïne (y compris le crack) et les inhalants / solvants. Les tests de fiabilité des tests AUDADIS-IV sur l'alcool et les autres substances sont excellents, dépassant $\kappa = 0,74$ pour les diagnostics d'alcool et $\kappa = 0,79$ pour les diagnostics médicamenteux.

- Caractéristiques de la consommation du cannabis : Les personnes interrogées ont été regroupées en 4 catégories selon leur utilisation de cannabis : 1) pas d'utilisation au cours des 12 derniers mois ; 2) au moins une fois par an mais moins d'une fois par mois ; 3) d'une fois par mois ou plus à deux fois par semaine ; et 4) de 3 jours par semaine à tous les jours.

- Caractéristiques démographiques et médicales : Nous avons considéré les caractéristiques sociodémographiques, notamment le sexe, l'ethnie (selon les analyses usuelles des données de la NESARC), la nationalité, l'âge, le niveau d'instruction, le revenu individuel, l'état matrimonial, l'urbanité et la région de résidence. L'ethnicité a été classée en : (i) blanc, (ii) noir, (iii) asiatique / indigène hawaïen / insulaire du Pacifique, (iv) hispanique / latino et (v) indien d'Amérique / indigène de l'Alaska.

La nativité a été divisée en (i) personnes nées aux États-Unis et (ii) personnes nées à l'étranger. L'âge lors de l'entrevue a été classé dans les catégories suivantes : (i) 18-29, (ii) 30-44, (iii) 45-64 et (iv) ≥ 65 ans. Le niveau de scolarité a été classé comme suit : (i) lycée ou moins, et (ii) un collège ou plus. Les revenus individuels ont été classés comme suit : i) 0-19 999 dollars ; ii) 20 000-34 999 dollars ; iii) 35 000-69 999 dollars ; iv) 70 000 dollars ou plus. L'état matrimonial a été classé comme suit : (i) marié ou en union libre, (ii) veuf, divorcé ou séparé et (iii) jamais marié. Urban city a été classé en : (i) rural ou (ii) urbain. La région de résidence était classée comme suit : (i) Nord-Est, (ii) Midwest, (iii) Sud et (iv) Ouest.

3.4 Analyses statistiques

Les estimations de prévalence pondérée et les erreurs types (Standard error, SE) ont été calculées à l'aide de SUDAAN, version 11.0.1 (Research Triangle Park, NC). Ce logiciel implémente une linéarisation de Taylor pour ajuster les SE des estimations pour les effets de conception d'échantillonnage complexes, y compris les données de regroupement. Des régressions logistiques multivariées ont été effectuées avec les données sociodémographiques et certaines covariables confondantes. Les odds ratios ajustés et les intervalles de confiance à 95% sont présentés pour refléter la force et la signification de l'association. Une correction pour tests multiples a été effectuée (correction de Bonferroni).

IV - Résultats et discussion

1 - Marqueurs

**neurodéveloppementaux : exemple
des signes neurologiques mineurs,
de la cognition, et de la latéralité**

Article 1 : Cognition et signes neurologiques mineurs dans l'étude de l'impact du cannabis sur le développement des troubles schizophréniques

Le travail qui suit est une étude clinique, réalisée sur des patients souffrant de schizophrénie recrutés au CHU de Colombes (AP-HP), stratifiés en fonction de leur consommation (ou non) de cannabis avant le début des troubles.

Le cannabis est la drogue la plus utilisée en France, et plus qu'ailleurs en Europe (Costentin, 2014) ; 50% des patients souffrant de schizophrénie présentent un abus ou une dépendance aux substances sur la vie entière (Kendler KS et al., 1996; Regier et al., 1990b). Plusieurs études prospectives ont montré en population générale que le cannabis était un facteur de risque de schizophrénie chez les sujets vulnérables (Arseneault et al., 2002), la fréquence d'utilisation du cannabis lors des premiers épisodes psychotiques étant estimée autour de 30% en France et ailleurs (Bersani et al., 2002; Bühler et al., 2002; Verdoux et al., 1996). Il semble exister des sous-groupes de patients plus sensibles aux effets de cannabis et ayant une vulnérabilité génétique commune (McGuire et al., 1995; van Os et al., 2010).

Plusieurs études montrent que la consommation de cannabis chez des patients souffrant de schizophrénie est corrélée à l'intensité des symptômes positifs et pourrait permettre de définir ainsi un sous-groupe de patients plus homogènes. Certains (Dubertret et al., 2006) ont ainsi mis en évidence une spécificité clinique (symptomatologie négative moindre) chez les patients souffrant de schizophrénie dépendants ou abuseurs, d'autant plus marquée qu'ils avaient consommé régulièrement avant le début des troubles. D'autre part, les patients souffrant de schizophrénie consommateurs auraient une adaptation sociale prémorbide meilleure, des performances cognitives meilleures (Yucel et al., 2010), moins de signes neurologiques mineurs (Ruiz-Veguilla et al., 2009) et moins d'anomalies de connectivité cérébrale par rapport aux patients non consommateurs (Dekker et al., 2010). Le cannabis

serait source d'anomalies du développement cérébral tardif lors de sa consommation à l'adolescence (Fernandez-Espejo et al., 2009).


Ces résultats pourraient refléter une perturbation précoce moindre du neurodéveloppement dans ce sous-groupe de patients, et une sensibilité importante aux effets pharmacologiques du cannabis (facteur potentiellement causal du déclenchement de la pathologie chez ces patients).

Ainsi, notre hypothèse est que dans ce sous-groupe, la consommation de cannabis durant l'adolescence en présence de gènes spécifiques de vulnérabilité pourrait être impliquée dans une approche Gène-Environnement. Cette hypothèse rend compte à la fois de l'hétérogénéité phénotypique de la schizophrénie et de l'hétérogénéité génétique vis-à-vis de sa susceptibilité à certains agents environnementaux. Si le cannabis est un facteur potentiellement causal du déclenchement de la pathologie, il existe des perturbations précoces du développement cérébral moins marquées, mais une sensibilité marquée aux effets pharmacologiques du cannabis. Notre objectif était le suivant : Confirmer la moindre présence de marqueur d'une atteinte neurodéveloppementale précoce (symptomatologie négative, déficit cognitif, signes neurologiques mineurs) chez les patients consommant du cannabis avant le début des troubles.

**Manuscrit: Heavy cannabis use prior psychosis in
schizophrenia : clinical, cognitive and
neurological evidences for a new endophenotype?**

Paru dans la revue *European Archives of Clinical Neurosciences and
Psychiatry*

Heavy cannabis use prior psychosis in schizophrenia: clinical, cognitive and neurological evidences for a new endophenotype?

Jasmina Mallet^{1,2,3}  · Nicolas Ramoz^{3,4} · Yann Le Strat^{1,2,3} · Philip Gorwood^{3,4,5} · Caroline Dubertret^{1,2,3}

Received: 27 June 2016 / Accepted: 14 January 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Abstract Cannabis use is associated with an increased risk of schizophrenia, and is considered to impact late neurodevelopment. Neurological soft signs (NSS) associated with schizophrenia are considered as markers of early neurodevelopmental impairment. Our study examines the association between heavy cannabis use before the onset of psychosis and clinical, neuropsychological and neurological symptoms, including NSS. In a cross-sectional study, we consecutively included 61 patients with schizophrenia (34 reporting heavy cannabis use before the onset of psychosis and 27 not reporting such use), in the setting of a University Hospital and a Medical Center. Symptoms assessment and substance use disorder were evaluated with the Diagnostic Interview for Genetic Studies. NSS were assessed with the Neurological Evaluation Scale. Psychopathology was assessed with the Positive and Negative Symptom Scale. All patients underwent a battery of neurocognitive tests evaluating attention, memory and executive functions domains. Patients with heavy cannabis use before the onset of psychosis showed significantly less NSS ($p < 0.05$), less negative symptoms ($p < 10^{-3}$) and a better cognitive

functioning in different domains [median reaction time ($p = 0.03$), episodic memory ($p = 0.04$), visuoconstructive praxs ($p = 0.03$) than their non-heavy user counterparts]. Confounding effects of alcohol and tobacco were taken into account. Age and gender were not statistically different between the two groups ($p = 0.70$ and $p = 0.16$, respectively). Our study supports the clinical, neuropsychological and neurological specificity associated with the heavy use of cannabis before the onset of schizophrenia. Patients with heavy cannabis use before the onset of schizophrenia may exhibit later neurodevelopmental impairment than those who do not report such use. Schizophrenia associated with heavy cannabis use could represent a specific phenotype.

Keywords Schizophrenia · Neurological soft signs · Cannabis · Cognition · Neurodevelopment

Introduction

Schizophrenia is sometimes considered as the consequence of developmental and maturation cerebral anomalies, with critical windows of vulnerability during the perinatal period and adolescence [1, 2]. As a part of the environment of an individual, cannabis may impact late neurodevelopment during adolescence, in a complex interplay with genetic factors [3]. About 50% of patients diagnosed with non-affective psychosis present a concurrent addiction [4]. Cannabis is the most widely used illicit drug in patients with schizophrenia in France as well as in other countries [5]. Furthermore, cannabis use is found in about one on three patients during the first-episode psychosis [6, 7]. Prospective studies further brought evidence of a higher relative risk of schizophrenia for individuals using cannabis, with a dose-dependent relation [8–11].

✉ Jasmina Mallet
Jasmina.mallet@aphp.fr

¹ Department of Psychiatry, University Hospital Louis-Mourier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 178 rue des Renouillers, Colombes, France

² Faculty of Medicine, University Paris 7 Denis Diderot, Paris, France

³ INSERM U894, Center of Psychiatry and Neuroscience, 102-108 Rue de la Santé, 75014 Paris, France

⁴ University Paris 5 René Descartes, PRES Sorbonne Paris cité, Paris, France

⁵ CMME, Sainte-Anne Hospital, Paris, France

On the other hand, when considering patients with schizophrenia, patients with cannabis use disorder show better pre-morbid social adaptation, better cognitive performances, less cerebral connectivity abnormalities and dysmorphic features than patients without cannabis use disorder [12–14]. Recent research indicates that the cannabinoid profile of cannabis products [most importantly, delta-nine-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol] may be relevant for specific groups of patients, and especially for patients with schizophrenia [15, 16].

Altogether, these results could reflect a later impact of environment in the subgroup of patients with both schizophrenia and cannabis use disorder, and justifies the exploration of the clinical specificities, if any, of this subgroup.

Previous examinations of the association between cannabis and cognitive functions in patients with schizophrenia have shown discrepant results. While experimental studies suggest that cannabis impairs cognitive functions in non-clinical samples [17, 18], this may not be the case in patients with schizophrenia [19], although some cross-sectional studies do not show significant difference in cognitive performance between cannabis users and non-users in at-risk mental state for psychosis individuals and first-episode psychosis patients [20].

During the first-episode psychosis (FEP), patients who used cannabis before the onset of psychosis perform better than those who did not [21]. These findings concern general abilities, social functioning, attention, working memory, executive functions and memory, as summarized in meta-analysis [19, 22].

Neurological soft signs (NSS) are considered to reflect early, pre- or perinatal neurodevelopmental abnormalities [23, 24]. They mostly involve integrative functions, and encompass four main categories, including (1) sensory integration, (2) motor coordination, (3) sequencing of complex motor acts and (4) “others”, including primitive developmental reflexes. Chan et al. [25] have concluded in a large meta-analysis that NSS occur in a majority of the schizophrenia patient population, and are largely distinct from symptomatic and cognitive features of the illness. Among patients with schizophrenia, NSS are in excess in first-episode psychosis [26] and are present since childhood [27]. It is not clear whether NSS are associated with overall cognitive dysfunction [28] or if they reflect a more selective dysfunction in neurocognition [29]. Recent brain imaging studies suggest that NSS are partly localizable and may be associated with deficits in specific brain areas, as resumed in a recent meta-analysis [30].

NSS reflect an early alteration of neurodevelopment, while cannabis use is associated with late alteration of neurodevelopment during adolescence. Accordingly, in

first-episode psychosis, patients with heavy cannabis use exhibit less NSS [14].

To date, only four studies have focused on the link between NSS and late environmental factors including cannabis [14, 21, 31, 32]. However, only patients with a first-episode psychosis were studied in two studies [14, 21], while cannabis use was investigated in small samples of patients with schizophrenia, without adjusting for potential confounders, such as other drug abuse, age or sex [31, 32]. The association of heavy cannabis use before the onset of schizophrenia and NSS has not been studied yet, and the more specific impact of heavy cannabis use before the onset of schizophrenia on the cognitive symptoms of schizophrenia remains largely unknown.

The aim of our study was to explore the effect of heavy cannabis use before the onset of schizophrenia on several markers of early neurodevelopment, including NSS as well as a battery of neurocognitive tests. This latter also permits evaluation of cognition as a function of heavy cannabis use before psychosis. We hypothesized that heavy cannabis use before the onset of schizophrenia would be associated with fewer alterations of early neurodevelopment.

Method

Patients

This monocentric study takes place in the setting of a French Medical University Hospital and a medical Center (Colombes, France). During 1 year, every patient diagnosed with schizophrenia was approached, after discussion with her/his psychiatrist (in order to check the possible inclusion in the study).

Patients were all given oral and written information, and gave their commitment to participate to the study. Thirty patients declined the protocol. The study protocol was approved by the French Ethics and Data Protection and Freedom of Information Commissions. Inclusion criteria were as follows: diagnostic of schizophrenia following DSM-IV-TR [33], aged between 18 and 50 years, aged between 18 and 50 years, having a stable state with no change in medication or symptoms for at least 4 weeks before the cognitive evaluation, and with a duration of psychosis of at least 1 year. Some of the patients did not fulfil all the cognitive assessment because of relapse between the two assessments (six patients in the SCZcan+ group and five patients in the SCZcan– group).

Exclusion criteria were neurological diseases, depression (assessed with the Calgary Depression Scale for

Schizophrenia higher than 6) [34] and mental retardation as evaluated by the National Adult Reading Test (NART) [35].

Psychiatric examination

All patients were evaluated by a trained psychiatrist with the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) [36], a semi-structured interview screening DSM-IV-TR criteria for schizophrenia and other psychiatric diseases, and retrospectively assessing the age at the onset of schizophrenic symptoms and heavy cannabis use. Age at the onset of schizophrenia was defined as the age at which the first positive symptoms were documented. We divided the sample into two groups as a function of their reported use of cannabis before the onset of schizophrenia. The first group, (SCZcan-), consisted of 27 participants with schizophrenia who had either never used cannabis ($N=9$), or have used cannabis after disease onset or used cannabis but without displaying the criteria for abuse or dependence ($N=18$). The second group (SCZcan+) concerned regular cannabis users reporting a heavy use of cannabis before the onset of schizophrenia, and reporting criteria for either abuse ($N=6$) or dependence for cannabis ($N=28$). Heavy cannabis use was defined as daily use of cannabis before the onset of psychotic disorder. The diagnosis of schizophrenia in first-degree relatives was reported by the participants and searched in their medical record. The assessment of clinical symptoms was made with the PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) [37]. The DSM-IV Global Assessment of Functioning (GAF) scale was administered a few days after hospital admission and after hospital discharge. Neuropsychological tests were made by a neuropsychologist blind to the exposure status of patients, while the clinical examination was done by a psychiatrist un-blinded to this status.

Neurological soft signs

Neurological Evaluation Scale (NES) is the most commonly used scale in international literature [38]. It involves a standardized neurological examination with 26 items divided into 4 dimensions: sensory integration, motor coordination, sequencing of complex motor acts and "others". The soft signs were rated on a 0, 1, 2 scale which indicated normal, mild and marked impairment.

Cognitive evaluation

Pre-morbid intellectual quotient was estimated with NART and revised Barona Demographic Equation [35, 39].

Executive functions and problems solving assessment

We used the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) and the California Verbal Learning Test (CVLT) involved in memory functions and in executive functions.

The WCST included four stimulus cards and 128 response cards [40]. The ROCF is a task which consists in copying a geometric figure and then reproducing it from memory, either immediately (T0) or after a delay (T1) [41]. This test also permits the evaluation of the visuospatial component of working memory, episodic memory as well as attention and planning.

Attention, perception and vigilance assessment We used the Attention Network Test (ANT) [42]. This recent paradigm investigates efficiencies of alerting, orienting and executive control of attention. (https://www.sacklerinstitute.org/cornell/assays_and_tools/ant/jin.fan/).

Memory functions

The visual memory was assessed with ROCF. Auditory memory and effectiveness of attention were tested with the Digit span Forward Test, whereas the backward Test evaluates working memory more than attention. Finally, learning skills, verbal and episodic memory, attention and executive functions were assessed with the CVLT.

The Digit span Forward Task is a common measure of short-term memory, and the Backward digit span task measures the auditory working memory (WAIS III-R subtest) [43]. The CVLT is a widely used clinical test of verbal declarative memory and of executive function [44]. The administration procedure involves the oral presentation and recall of a 16-word list over five learning trials, a single presentation of a second list, short- and long-delay recall trials of the first list and a recognition trial of the first list.

Statistical analysis

Chi-square test and Student's *t*-test were used to compare, respectively, qualitative and quantitative variables. Non-parametric tests were used when required. All statistical tests were two-tailed, with the level of significance below 0.05. We used Statistical Package for Social Sciences (version 18.0) software. We calculated the value of Cohen's *d* and the effect-size correlation, $rY1$, using the means and standard deviations of the two groups (1 for SCZcan+, 2 for SCZcan-): Cohen's $d = (M1 - M2) / \text{spooled}$, where $\text{spooled} = \sqrt{[(s_1^2 + s_2^2) / 2]}$, and $rY1 = d / \sqrt{(d^2 + 4)}$. *d* and

rYI are positive if the mean difference is in the predicted direction.

Results

Homogeneity of sociodemographic characteristics of the SCZcan+ and SCZcan- groups

We recruited 61 patients with schizophrenia, 34 of them had regularly smoked cannabis before the onset of schizophrenia (SCZcan+). In the SCZcan+ group, twenty-eight patients have had a cannabis dependence (82.3%) and 6 an abuse (17.6%). The SCZcan+ group was heterogeneous with regard to the cannabis use, especially concerning age at the onset (ranging from 11 to 30 years old).

In the SCZcan- group, every patient had experienced cannabis. Mean age at first cannabis use was 22 years (± 4.23). None of these patients had used cannabis more than 21 times in their life. Mean age at diagnosis was 19.9 years (± 4.1).

The comparison of the SCZcan+ and SCZcan- groups revealed no significant differences in age, gender and education distribution (Table 1).

Clinical data

The SCZcan- group had higher negative score ($t = -4.27$, $p < 10^{-3}$), and a higher score of the general psychopathology scale ($t = -2.59$, $p = 0.04$) and total score ($t = -2.12$, $p = 0.01$) of the PANSS than participants in the SCZcan+ group (Table 2). The SCZcan+ group showed less impact in global functioning at discharge in the last month than SCZcan- ($t = 2.28$, $p = 0.03$). Age at diagnosis, duration of psychosis and antipsychotic treatment were non-significantly different between the two groups (Table 2).

Tobacco use was more prevalent in the SCZcan+ group than in the SCZcan- group ($p = 0.05$). A more prevalent family history of schizophrenia was reported by participants in the SCZcan+ group compared to their SCZcan- counterparts ($p = 0.03$).

Cognitive results

The mean reaction time (RT) at the ANT showed a slower processing speed in the SCZcan- group than in the SCZcan+ group ($\chi^2 = 4.99$, $p = 0.03$) (Table 3). The efficiencies of alerting, orienting and executive control were not significantly different in the two groups. The SCZcan+ group performed significantly better at ROCF at t0 and at t1, indicating less visuoconstructive apraxia and better visuospatial working, episodic memory, attention and planning ($\chi^2 = 9.0$, $p = 0.03$). The SCZcan+ group showed better performing of CVLT, indicating better episodic memory ($t = 2.05$, $p = 0.04$) and less perseveration ($t = -2.64$, $p = 0.01$), compared to SCZcan- group. WCST results were non-significantly different between the groups.

Neurological results

The SCZcan+ group showed significant lower scores in the NES total score ($F = 16.23$, $p = 0.0001$) and motor coordination ($F = 10.07$, $p = 0.003$), complex motor act ($F = 9.30$, $p = 0.003$) and sensory integration ($F = 14.99$, $p = 0.0003$), indicating a lower number of neurological soft signs, suggesting less early neurodevelopmental impairments than their SCZcan- counterparts (Fig. 1).

Confounding effects of alcohol and tobacco

Since the two groups differed for the prevalence of tobacco smoking and alcohol dependence, post hoc analyses were performed in the SCZcan+ subgroup patients. No

Table 1 Sociodemographic characteristics of participants with schizophrenia as a function of the heavy use of cannabis before the onset of schizophrenia

	SCZcan+ (n=34)	SCZcan- (n=27)	p
	N (%)	N (%)	
Male	29 (85.3)	19 (70.4)	0.16
Lifestyle			
Autonomous	13(38.2)	13(48.1)	0.44
Other (family, institution)	21(61.8)	14(51.9)	
	Mean (sd)	Mean (sd)	
Education (years)	10.4 (1.8)	10.8 (2.5)	0.54
Age (years)	34.6 (7.5)	35.4 (7.5)	0.66

SCZcan+ heavy use of cannabis before the onset of schizophrenia, SCZcan- no heavy use of cannabis before the onset of schizophrenia, sd standard deviation

Table 2 Clinical characteristics of participants with schizophrenia as a function of the heavy use of cannabis before the onset of schizophrenia

	SCZcan+ (<i>n</i> =34) Mean (SD)	SCZcan- (<i>n</i> =27) Mean (SD)	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>r</i>
Age at diagnosis of schizophrenia	22.04 (5.4)	19.9 (4.1)	0.88		
Duration of psychosis (years)	12.9 (5.6)	15.6 (8.9)	0.18		
PANSS					
Positive Score	17.6 (7.9)	14.6 (6.0)	0.10		
Negative Score	16.0 (6.7)	24.3 (8.3)	< 0.01	-1.10	-0.48
General psychopathology Score	30.8 (8.9)	37.2 (10.0)	0.01	-0.67	-0.32
Total Score	64.4 (20.7)	76.1 (21.4)	0.04	-0.55	-0.27
Global assessment of functioning					
Last month	55.8 (12.8)	48.0 (14.0)	0.03	0.58	0.28
Worst episode	21.61 (15.3)	15.35 (8.96)	0.31		
Age at first cannabis use	15.79 (3.1)	22.0(4.2)	< 0.01		
Age at the beginning of regular and heavy use	17.41 (12–30)	–			
First symptoms of cannabis use disorder	17.53 (12–30)	–			
Mean duration of exposition to cannabis	11.25	–			
	<i>N</i> (%)	<i>N</i> (%)			
Current tobacco use	28 (82.4)	16 (59.3)	0.046*		
Former alcohol dependence	10 (29.4)	0	< 0.01*		
2nd generation antipsychotic treatment	26 (83.9)	17 (65.4)	0.12*		

SD standard deviation, *d* Cohen's *d*, *r* effect-size correlation, *SCZ can+* heavy use of cannabis before the onset of schizophrenia, *SCZ can-* no heavy use of cannabis before the onset of schizophrenia, *PANSS* Positive and Negative Symptom Scale

Significant results ($p < .05$) in bold

*Yates correction application for Chi-Square Test, Non-parametric test

significant association was observed in the SCZcan+ group between smokers and non-smokers or between participants with or without alcohol use disorder on any of the above-mentioned measures. ANCOVA with tobacco and alcohol as covariates was also performed.

Discussion

There were three main significant differences between the groups of patients with both schizophrenia and cannabis use disorder before the onset of psychosis and those without cannabis use disorder: (1) less neurological soft signs, (2) a better cognitive functioning and (3) less negative symptoms. This suggests a more important and earlier neurodevelopmental alteration in participants with schizophrenia without cannabis use disorder. Moreover, participants reporting a cannabis use disorder before the onset of psychosis reported a more prevalent history of familial first-degree psychosis.

The main goal of our study was to assess clinical, neuropsychological and neurological examination, taking into account the exposition to cannabis prior to schizophrenia. It is possible to hypothesize that cannabis could play an

important role as a late environmental factor in patients who have had less early neurodevelopmental impairment, although they had significant sensitivity to pharmacological effects of cannabis.

In our study, patients with schizophrenia who smoked cannabis before the onset of psychosis had fewer NSS, including better motor coordination, higher sensory integration and better sequencing of complex motor acts than patients with schizophrenia who did not smoke cannabis before the onset of psychosis. To our knowledge, this is the first study to evaluate the association between NSS and cannabis use prior to the onset of schizophrenia. Our results are in line with prior clinical results suggesting less NSS in heavy smokers FEP patients [14]. Cannabis has shown to improve some movement disorders by increasing the release of dopamine. On the contrary, schizophrenic patients showed higher rates of akathisia, rigidity and dyskinesia after acute injection of THC (tetra-hydro-cannabinol), the major component of cannabis [45]. However, these patients did not have a lifetime cannabis use disorder and may have a different neurodevelopmental profile than participants in the present study. Finally, a recent review indicates lower prevalence of NSS in patients with schizophrenia having a regular cannabis use, also suggesting later

Table 3 Neuropsychological dimensions of participants with schizophrenia as a function of the heavy use of cannabis before the onset of schizophrenia

	SCZcan+ (<i>n</i> =34) Mean (sd)	SCZcan- (<i>n</i> =27) Mean (sd)	<i>p</i>	Cohen's <i>d</i>	Effect-size <i>r</i>
Total expected IQ (Barona)	96.9 (9.0)	101.7 (11.3)	0.08		
Verbal IQ (NART)	103.4 (9.2)	100.8 (9.9)	0.36		
Attention, Vigilance and perception	664.1 (105.1)	768.2 (195.3)	0.03	-0.66	-0.35
ANT, median reaction time	28.9 (48.3)		0.07		
ANT, orientation	162.4 (84.2)	50.4 (33.2)	0.70		
ANT, conflict	30.5 (40.6)	171.5 (76.1)	0.77		
ANT, alert		26.8 (46.4)			
Digit span, raw score	15.0 (3.8)	13.0 (3.8)	0.06		
CVLT, mean (sd)	<i>n</i> =28	<i>n</i> =21			
List A, trial 1, note z	-1.0 (1.3)	-1.7 (1.2)	0.04	0.56	0.27
Number of perseverations	2.9 (2.0)	4.8 (2.9)	0.01	-0.76	-0.35
List A learning, total, note z	-1.3 (1.5)	-2.1 (1.2)	0.04	0.59	0.28
WCST, mean (sd)	<i>n</i> =31	<i>n</i> =22			
Proportion of perseverative errors	51.1 (12.9)	48.0(7.8)	0.32		
Rey t0 Time (ms)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>p</i>		
Rey t0, <i>n</i> (%)	<i>n</i> =28	<i>n</i> =22	0.166*		
Type 1	15 (53.6)	7 (31.8)			
Type 2	10 (35.7)	7 (31.8)			
Type 3	2 (7.1)	5 (22.8)			
Type 4	1 (3.6)	3 (13.6)			
Rey t1 type, <i>n</i> (%)	<i>n</i> =28	<i>n</i> =21	0.029*		
Type 1	13 (46.4)	5 (23.8)			
Type 2	8 (28.6)	5 (23.8)			
Type 3	4 (14.3)	1 (4.8)			
Type ≥ 4	3 (10.7)	10 (47.6)			

sd standard deviation, *SCZ can+* heavy use of cannabis before the onset of schizophrenia, *SCZcan-* no heavy use of cannabis before the onset of schizophrenia

Significant results ($p < .05$) in bold

*Non-parametric test, t0=time 0, t1=time 1, CVLT=California Verbal Learning Test

neurobiological vulnerability for psychosis than in non-users [46].

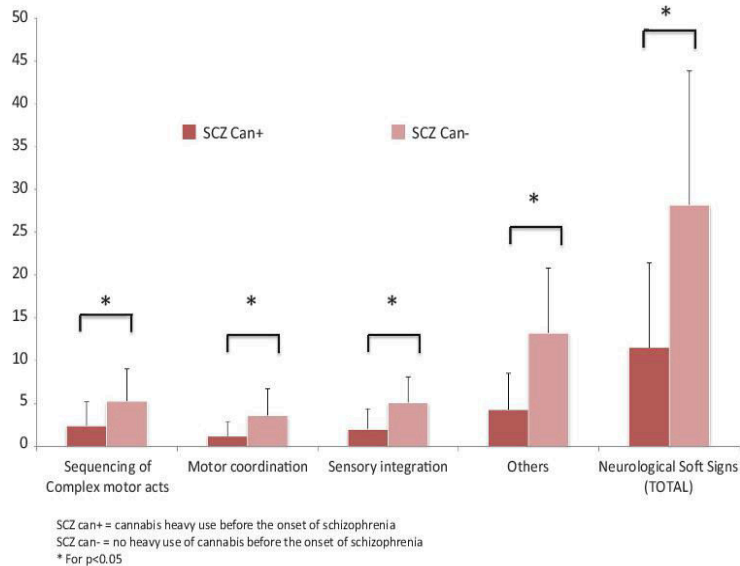
Concerning the neurocognitive performances, patients with cannabis use prior to the psychosis onset performed better and presented less attentional deficiencies and better memory capacities. These findings are consistent with meta-analysis showing better cognitive functioning in patients using cannabis [19]. Studies analysed in this meta-analysis concern the cognitive functions according to cannabis use status. Importantly, studies included did not take into account of the age at the onset of cannabis use, which is an important issue in a neurodevelopmental approach. THC could improve cognitive performances. However, current cannabis users did not smoke cannabis before the evaluation in our study. D'Souza et al. brought opposite results in their experimental study, showing an acute cognitive impairment after an injection of intravenous THC in

patients with schizophrenia and control [45]. Again, in this study, patients were not heavy cannabis users and may have a different neurodevelopmental profile than patients in our present study, or D'Souza results of cognitive impairments may reflect the dizzy acute effect of THC injection.

Furthermore, we confirmed the results of a prospective study examining cognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia and cannabis abuse [47]. An alternative explanation for the better cognitive functioning in patients using cannabis is a better social functioning associated with a higher ability to find illegal drugs. However, studies found opposite results and the issue remains unclear [48, 49]. Our results did not indicate any difference in pre-morbid IQ or educative level.

Clinically, we found dimensional specificities in patients with schizophrenia who smoked cannabis before the onset of psychosis. In our work, patients with schizophrenia who

Fig. 1 Neurological Soft Signs of participants with schizophrenia as a function of heavy cannabis use before the onset of schizophrenia ($n=61$)



smoked cannabis before the onset of psychosis exhibit less negative symptoms, in line with previous studies [50].

Finally, we confirmed the higher prevalence of familial history of psychosis in FEP patients with prior cannabis use [51]. Furthermore, patients included in our study had heavy cannabis abuse but no other drug use disorder, except alcohol-dependence antecedents. This point is in favour of a specific relationship of cannabis to schizophrenia, without confounding effects of other drugs.

These results bring evidence in favour of a homogenous subgroup of patients with better pre-morbid frontal functioning, compatible with later neurodevelopmental disabilities, in patients with schizophrenia who use cannabis than in those who do not use cannabis. Cannabis use might be a risk factor for schizophrenia, only in a subgroup of genetically vulnerable subject, by interfering with neurodevelopmental role of endocannabinoids.

Finally, a recent systematic review and meta-analysis bring evidence in support of a causal role of the cigarette smoking for schizophrenia onset [52]. This recent findings do not argue against the role of cannabis use in schizophrenia, but it supports new perspectives on the studies of mechanisms of interaction between nicotinic and cannabinoid systems in the etiopathogenesis of schizophrenia.

Limitations

Several limitations of this study should be pointed out. First, the patients may have misreported age at the onset and substance misuse. In the SCZcan+ group, symptoms

of schizophrenia could have been present before the cannabis use and members of the SCZcan- group could have used cannabis in their lives as well but may not have reported it in the present study. The prevalence of lifetime substance use disorders in the present sample is comparable to that reported in the literature. Furthermore, direct interviews carried out by a trained psychiatrist further limit the risk of misclassification. Recent researches indicate that self-report is a correct method to assess drug use in patients with schizophrenia [53–55]. Given the retrospective nature of our work, participants may have forgotten their cannabis use prior to the psychosis. However, medical records were systematically checked. Patients were issued from a limited geographic area, all depending from a unique medical site in Colombes (France).

Second, the cross-sectional nature of our study and the sample size preclude any definitive conclusion. It should be considered that this study design does not allow causal conclusions on earlier cognitive functioning and neurodevelopmental impairment. Third, given the exploratory nature of our work, no correction for multiple comparisons has been made. This should be kept in mind when interpreting the results from this work.

Fourth, in this study, we did not have the composition of cannabis products used by patients, particularly the percentage of cannabidiol. Recent studies state that cannabidiol would antagonize the psychotomimetic effects of THC and could have antipsychotic proprieties as well as neurological benefits [15, 56].

Finally, social cognition has a major role in schizophrenia. While we did not evaluate social performances,

further work could explore the association of cannabis use with both NSS and theory of mind deficits. A recent study suggests that NSS correlate with theory of mind deficits. These preliminary findings support the hypothesis of overlapping neural substrates.

Notwithstanding these limitations, this study raises research questions about the link between schizophrenia and endocannabinoid system, including the impact of epigenetic and Gene X Environment interactions in certain sub-groups of patients. This may also have an impact on therapeutic aspects. As mentioned before, cannabidiol could be a promising molecule in the future, at least in certain patients, in a personalized medicine approach.

Future studies using a prospective design with neurological, neuropsychological and clinical approach from childhood to adulthood would at least answer in part to these questions.

Conclusion

Keeping in mind these limitations, our findings suggest that patients using cannabis before the onset of schizophrenia have less neurodevelopmental impairment and could represent a specific phenotype, with a different neurodevelopmental trajectory. In this subset of patients, cannabis could have played a causal role in a gene–environment interaction leading to schizophrenia.

Acknowledgements The authors would like to thank the staff and patients of Louis Mourier Hospital and Medical Center, in Colombes.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest regarding the presented work. Yann Le Strat received speaker fees from Otsuka, Lundbeck, Janssen Cilag and Takeda. Philip Gorwood received, during the last 5 years, research grants from Eli Lilly and Servier, and fees for presentations at congresses or participation in scientific boards from Alcediag-Alcen, AstraZeneca, Biocodex, Bristol-Myers-Squibb, Ethypharm, Janssen, Lilly, Lundbeck, Naurex, Otsuka, Roche, Sanofi Pasteur MSD, Servier. All other authors have no affiliations with industrial or commercial entities. This work has not received financial support from commercial entities.

Ethical standards Patients were all given oral and written information, and gave their commitment to participate to the study. The study protocol was approved by the French Ethics and Data Protection and Freedom of Information Commissions, and the work described has been carried out in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association. Therefore, this study has been approved by the appropriate ethics committee and has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Role of the funding source This project was not supported through external funding.

References

1. Fatemi SH, Folsom TD (2009) The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 35:528–548. doi:10.1093/schbul/sbn187
2. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB (2016) Schizophrenia. *Lancet Lond Engl* 388:86–97. doi:10.1016/S0140-6736(15)01121-6
3. Le Strat Y, Ramoz N, Gorwood P (2009) The role of genes involved in neuroplasticity and neurogenesis in the observation of a gene–environment interaction (GxE) in schizophrenia. *Curr Mol Med* 9:506–518
4. Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC (1996) Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a us community sample: the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 53:1022–1031. doi:10.1001/archpsyc.1996.01830110060007
5. Dervaux A, Laqueille X, Bourdel MC et al (2003) Cannabis and schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Encephale* 29(1):11–17
6. Bahorik AL, Newhill CE, Queen CC, Eack SM (2014) Under-reporting of drug use among individuals with schizophrenia: prevalence and predictors. *Psychol Med* 44:61–69. doi:10.1017/S0033291713000548
7. Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P (2002) Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252:86–92. doi:10.1007/s00406-002-0366-5
8. Arseneault L, Cannon M, Poulton R et al (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325:1212–1213
9. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, et al (2005) Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 187:510–515. doi:10.1192/bjp.187.6.510
10. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM et al (2016) Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 42:1262–1269. doi:10.1093/schbul/sbw003
11. Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A et al (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet Lond Engl* 370:319–328. doi:10.1016/S0140-6736(07)61162-3
12. Dekker N, Schmitz N, Peters BD et al (2010) Cannabis use and callosal white matter structure and integrity in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 181(1):51–56
13. Epstein KA, Kumra S (2015) Altered cortical maturation in adolescent cannabis users with and without schizophrenia. *Schizophr Res* 162:143–152. doi:10.1016/j.schres.2014.11.029
14. Ruiz-Veguilla M, Gurpegui M, Barrigon ML et al (2009) Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Schizophr Res* 107(2–3):158–164
15. Devinsky O, Cilio MR, Cross H et al (2014) Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* 55:791–802. doi:10.1111/epi.12631
16. Fakhoury M (2016) Could cannabidiol be used as an alternative to antipsychotics? *J Psychiatr Res* 80:14–21. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.05.013
17. Morrison PD, Zois V, McKeown DA et al (2009) The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol

- on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med* 39:1607–1616. doi:10.1017/S0033291709005522
18. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L et al (2004) The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 29:1558–1572. doi:10.1038/sj.npp.1300496
 19. Yücel M, Bora E, Lubman DI et al (2012) The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophr Bull* 38:316–330. doi:10.1093/schbul/sbq079
 20. Bugra H, Stedrus E, Rapp C et al (2013) Cannabis use and cognitive functions in at-risk mental state and first episode psychosis. *Psychopharmacology (Berl)* 230:299–308. doi:10.1007/s00213-013-3157-y
 21. Stirling J, Lewis S, Hopkins R, White C (2005) Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophr Res* 75:135–137. doi:10.1016/j.schres.2004.10.006
 22. Rabin RA, Zakzanis KK, George TP (2011) The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 128:111–116. doi:10.1016/j.schres.2011.02.017
 23. Biswas P, Malhotra S, Malhotra A, Gupta N (2007) Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand* 115:295–303. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00901.x
 24. Bombin I, Arango C, Buchanan RW (2005) Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 31:962–977. doi:10.1093/schbul/sbi028
 25. Chan RCK, Xu T, Heinrichs RW et al (2010) Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 36:1089–1104. doi:10.1093/schbul/sbp011
 26. Dazzan P, Murray RM (2002) Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry Suppl* 43:s50–57
 27. Walker EF, Diforio D, Baum K (1999) Developmental neuropathology and the precursors of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 395:12–19
 28. Liddle PF (1987) Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychol Med* 17:49–57
 29. Arabzadeh S, Amini H, Tehrani-Doost M et al (2014) Correlation of neurological soft signs and neurocognitive performance in first episode psychosis. *Psychiatry Res* 220:81–88. doi:10.1016/j.psychres.2014.07.044
 30. Zhao Q, Li Z, Huang J et al (2014) Neurological soft signs are not “soft” in brain structure and functional networks: evidence from ALE meta-analysis. *Schizophr Bull* 40:626–641. doi:10.1093/schbul/sbt063
 31. Bersani G, Orlandi V, Gherardelli S, Pancheri P (2002) Cannabis and neurological soft signs in schizophrenia: absence of relationship and influence on psychopathology. *Psychopathology* 35:289–295. doi:10.1159/000067064
 32. Joyal CC, Hallé P, Lapierre D, Hodgins S (2003) Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 63:297–299
 33. American Psychiatric Association (2000) DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th edn, Text Revision). American Psychiatric Association, Washington, DC
 34. Bernard D, Lançon C, Auquier P et al (1998) Calgary Depression Scale for Schizophrenia: a study of the validity of a French-language version in a population of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 97:36–41
 35. Bright P, Jaldow E, Kopelman MD (2002) The National Adult Reading Test as a measure of premorbid intelligence: a comparison with estimates derived from demographic variables. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 8:847–854
 36. Nurnberger JI Jr, Blehar MC, Kaufmann CA et al (1994) Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry* 51:849–859 (discussion 863–864)
 37. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261–276
 38. Buchanan RW, Heinrichs DW (1989) The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res* 27:335–350
 39. Barona A, Reynolds CR, Chastain R (1984) A demographically based index of premorbid intelligence for the WAIS—R. *J Consult Clin Psychol* 52:885–887. doi:10.1037/0022-006X.52.5.885
 40. Heaton RK, Chelune G, Talley J, Kay G, Curtiss G (1993) Wisconsin card sorting test: revised and expanded. Odessa Psychol Assessment Resources Inc, Odessa, FL
 41. Tupler LA, Welsh KA, Asare-Aboagye Y, Dawson DV (1995) Reliability of the Rey-Osterrieth Complex Figure in use with memory-impaired patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 17:566–579. doi:10.1080/01688639508405146
 42. Fan J, McCandliss BD, Sommer T et al (2002) Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci* 14:340–347. doi:10.1162/089992902317361886
 43. GrÉgoire J, Linden MVD (1997) Effect of age on forward and backward digit spans. *Aging Neuropsychol Cogn* 4:140–149. doi:10.1080/13825589708256642
 44. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA (2000) California Verbal Learning Test-Adult Version, 2nd Edn. Psychological Corporation, San Antonio
 45. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S et al (2005) Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 57:594–608. doi:10.1016/j.biopsych.2004.12.006
 46. Løberg E-M, Helle S, Nygård M et al (2014) The cannabis pathway to non-affective psychosis may reflect less neurobiological vulnerability. *Front Psychiatry*. doi:10.3389/fpsy.2014.00159
 47. Rodríguez-Sánchez JM, Ayesa-Arriola R, Mata I et al (2010) Cannabis use and cognitive functioning in first-episode schizophrenia patients. *Schizophr Res* 124:142–151. doi:10.1016/j.schres.2010.08.017
 48. Larsen TK, Melle I, Auestad B et al (2006) Substance abuse in first-episode non-affective psychosis. *Schizophr Res* 88:55–62. doi:10.1016/j.schres.2006.07.018
 49. Ringen PA, Melle I, Birkenaes AB et al (2008) The level of illicit drug use is related to symptoms and premorbid functioning in severe mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 118:297–304. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01244.x
 50. Dubertret C, Bidard I, Ades J, Gorwood P (2006) Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophr Res* 86(1–3):284–290
 51. McGuire PK, Jones P, Harvey I et al (1995) Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res* 15:277–281
 52. Gurillo P, Jauhar S, Murray RM, MacCabe JH (2015) Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2:718–725. doi:10.1016/S2215-0366(15)00152-2
 53. Desmarais SL, Van Dorn RA, Sellers BG et al (2013) Accuracy of self-report, biological tests, collateral reports and clinician ratings in identifying substance use disorders among adults with schizophrenia. *Psychol Addict Behav* 27:774–787. doi:10.1037/a0031256
 54. Dorn RAV, Desmarais SL, Young MS et al (2012) Assessing illicit drug use among adults with schizophrenia. *Psychiatry Res* 200:228–236. doi:10.1016/j.psychres.2012.05.028

55. Wolford GL, Rosenberg SD, Drake RE et al (1999) Evaluation of methods for detecting substance use disorder in persons with severe mental illness. *Psychol Addict Behav* 13:313–326. doi:10.1037/0893-164X.13.4.313
56. Englund A, Morrison PD, Nottage J et al (2013) Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 27:19–27. doi:10.1177/0269881112460109

Article en préparation : Etude et apport de la latéralité comme marqueur neurodéveloppemental dans les troubles schizophréniques et bipolaires

Introduction

Les données récentes convergent en faveur d'une hypothèse neurodéveloppementale de certains troubles psychiatriques, dont le trouble bipolaire et la schizophrénie. Certaines perturbations neurodéveloppementales précoces (périnatales) et tardives (consommation de cannabis par exemple) contribueraient à la pathogénèse de ces troubles.

La latéralité ou préférence manuelle est un moyen simple d'estimer la latéralisation des grandes fonctions cérébrales (cognition, langage) (Webb et al., 2013), et elle serait la résultante de différents facteurs génétiques et environnementaux (traumatismes obstétricaux par exemple) (Satz and Green, 1999). On sait également que les circuits monoaminergiques fronto-striataux, impliqués dans la survenue des troubles schizophréniques et bipolaires, sont latéralisés (Klimkeit and Bradshaw, 2006).

Une méta-analyse a montré une prévalence accrue des non droitiers (gauchers et ambidextres) dans la population psychiatrique (Dragovic and Hammond, 2005). Les prévalences en population générale varient selon les études et les méthodes, mais globalement les droitiers « typiques » représentent 85% de la population (Dragovic and Hammond, 2005; Geschwind and Galaburda, 1985; Shimizu et al., 1985). Chez les patients souffrant de schizophrénie, de nombreuses études ont ainsi retrouvé une augmentation de la prévalence des « non droitiers » dit de latéralité atypique. En comparaison, la latéralité chez les bipolaires a été étudiée dans très peu d'études, parfois après exclusion des sous populations les plus intéressantes en terme

d'approche neurodéveloppementale et de continuum avec la schizophrénie (exclusion des patients avec symptômes psychotiques par exemple) (Nowakowska et al., 2008; Webb et al., 2013).

Or, les patients souffrant de schizophrénie non droitiers semblent présenter des caractéristiques communes (pathologie plus sévère, plus d'effets secondaires des traitements, moins d'antécédents familiaux) (Webb et al., 2013). Ces caractéristiques pourraient indiquer une charge neurodéveloppementale initiale plus lourde, conséquence d'un défaut de latéralisation cérébrale (anomalie de « wiring » ou câblage). Certaines caractéristiques cliniques pourraient également être mises en évidence chez les patients bipolaires non droitiers.

D'autre part, plusieurs études ont rapporté une association entre latéralité atypique (non droitier) et baisse des performances cognitives chez les patients souffrant de schizophrénie (Deep-Soboslay et al., 2010). A notre connaissance il n'existe pas d'étude similaire chez les patients bipolaires.

Enfin, aucune étude n'a pris en compte les anomalies neurologiques cliniques ou les antécédents périnataux, que ce soit chez les patients présentant un trouble bipolaire ou chez les patients ayant un trouble schizophrénique. Ces anomalies cliniques pourraient être le reflet d'une charge développementale et les antécédents périnataux sont potentiellement à l'origine de défauts de latéralisation cérébrale.

L'objectif principal de cette étude multicentrique est d'étudier le lien entre latéralité et les caractéristiques cliniques et cognitives chez les patients souffrant de schizophrénie et chez les patients bipolaires. L'objectif secondaire est trans-nosographique : identifier des caractéristiques phénotypiques communes chez les patients selon leur degré de latéralisation, indépendamment du trouble psychiatrique (bipolaire ou schizophrénique).

Résultats préliminaires

Table 1: Demographic characteristics and clinical factors associated with crossed laterality in a cohort of 667 patients with schizophrenia (SZ)

	Crossed laterality		P*
	Yes (n=244) 36.6%	No (n=423) 63.4%	
<i>Demographic characteristics</i>			
Gender			
Male	191 (78.3)	313 (74.0)	0.2150
Female	53 (21.7)	110 (26.0)	
Age, mean (SD)	31.1 (9.2)	32.4 (9.3)	0.0911
Number of education, mean (sd)	12.1 (2.6)	12.4 (2.8)	0.1284
<i>Disease characteristics</i>			
Duration of illness, mean (sd)	10.0 (7.5)	10.7 (8.1)	0.3773
Age of SZ onset (years), mean (sd)	21.2 (6.0)	21.7 (6.5)	0.5085
DUP, mean(sd)	1.2 (2.5)	1.6 (3.4)	0.3126
Panss total	72.2 (19.0)	69.9 (18.6)	0.0968
Panss Positive, mean (sd)	15.3 (6.0)	14.3 (5.2)	0.0439
Panss Negative, mean (sd)	20.2 (6.9)	20.7 (7.4)	0.4319
Panss Gen, mean (sd)	36.6 (10.1)	34.8 (9.9)	0.0310
Depressive symptoms (Calgary), mean (sd)	4.4 (4.5)	3.8 (4.2)	0.0893
EDM (Calgary >6)			
No	166 (70.3)	324 (79.8)	0.0065
Yes	70 (29.7)	82 (20.2)	
Manic symptoms, mean (sd)	2.2 (3.5)	2.2 (3.7)	0.6363
Global functioning (GAF), mean (sd)	47.7 (11.6)	49.7 (13.3)	0.0596
Suicide attempt, n(%)	71 (30.5)	118 (29.5)	0.7966
CTQ score, mean (sd)	42.9 (12.0)	41.4 (11.7)	0.0460
Sexual abuse, mean (sd)	6.3 (2.9)	5.9 (2.4)	0.0183
Emotional abuse, mean(sd)	9.9 (4.4)	9.4 (4.4)	0.0826
Physical abuse, mean (sd)	6.6 (2.7)	5.6 (2.9)	0.5891
Emotional neglect, mean (sd)	12.1 (4.1)	11.8 (4.3)	0.3393
Physical neglect, mean (sd)	7.9 (2.9)	7.8 (2.7)	0.7593
<i>Comorbidities</i>			
Current daily tobacco smoking, n(%)	131 (55.5)	219 (55.0)	0.9058
Current Alcohol use disorder, n(%)	13 (5.3)	24 (5.7)	0.8509
Current cannabis use disorder, n(%)	25 (10.3)	24 (5.7)	0.0293
Body mass index, mean(sd)	26.0 (4.9)	26.2 (5.3)	0.7410
Metabolic syndrome, n(%)	40 (18.9)	83 (24.3)	0.1325
Abnormal CRP (>3)	115 (66.1)	179 (60.9)	0.2599

<i>Treatments at baseline</i>			
Adherence to medication (MARS score), mean (sd)	5.8 (2.3)	6.3 (2.2)	0.0096
First Generation Antipsychotic, n(%)	55 (27.4)	83 (24.3)	0.4239
Antidepressant, n(%)	69 (34.2)	110 (32.2)	0.6324
Mood stabilizer, n(%)	39 (19.4)	61 (17.8)	0.6493
Akathisia, n(%)	27 (11.7)	75 (19.1)	0.0159
Barnes score, mean(sd)	0.41 (0.8)	0.54 (0.9)	0.1209
<i>Perinatal factors</i>			
Cesarean, n(%)	30 (14.1)	45 (12.3)	0.5363
Prematurity, n(%)	17 (7.0)	29 (6.9)	0.9564
Obstetrical complications, n(%)	9 (13.8)	15 (15.2)	0.8170

Table 2 : Cognitive characteristics in patients with SZ according to the laterality

	Crossed laterality		P*
	Yes (n=244) 36.6%	No (n=423) 63.4%	
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Premorbid IQ, mean (SD)	104.6 (8.3)	104.0 (8.6)	0.3283
Learning abilities, episodic and semantic memory			
Cvlt short delay free recall	9.4 (3.4)	9.4 (3.6)	0.8700
Cvlt long delay free recall	9.7 (9.3)	9.9 (9.6)	0.5616
Cvlt recognition	14.4 (2.0)	14.5 (2.7)	0.9112
cvlt_liste-a_try1_5	47.1 (12.1)	46.8 (12.2)	0.8093
Doors Test (A&B)	15.5 (4.3)	15.8 (4.2)	0.3468
Digit span (standard score)	8.2 (2.9)	8.0 (2.8)	0.4192
Digit span (total)	17.8 (6.1)	17.3 (5.8)	0.2697
Digit span	6.05 (1.3)	5.97 (1.2)	0.4148
Backward digit span	4.32 (1.2)	4.23 (1.1)	0.3507
Information (standard score)	9.1 (3.1)	9.0 (3.2)	0.5151
Executive functions and problem solving			
Trail Making Test B (time)	104.3 (64.8)	105.2 (58.3)	0.3068
Trail Making Test B-A (time)	63.2 (52.3)	63.3 (48.3)	0.4915
Trail Making Test B-A (erreur)	0.62 (1.8)	0.52 (1.3)	0.5194
Verbal fluency (total p correct)	18.0 (6.5)	18.8 (6.9)	0.1924
Verbal fluency anim breaking rules (total)	0.53 (1.1)	0.45 (1.1)	0.3828
Verbal fluency anim perseverations	0.4 (0.8)	0.6 (2.1)	0.2684
CVLT intrusions	5.33 (6.7)	5.29 (6.1)	0.5262
CVLT perseverations	6.21 (6.8)	5.46 (5.4)	0.2590
Similarities (standard score)	18.5 (6.2)	18.4 (5.9)	0.7896
Matrix reasoning (total)	17.1 (5.4)	16.9 (5.2)	0.8079
Coding (brut score)	55.6 (14.1)	55.5 (16.8)	0.9149
Sequences letters/numbers (total)	9.4 (2.7)	9.69 (2.9)	0.3669
Arithmetics (total)	9.98 (5.2)	9.96 (5.2)	0.9762
Six elements test (total)	802.3 (231.1)	813.0 (232.7)	0.5892
Six elements test_6 (errors)	7.6 (5.3)	7.4 (5.0)	0.5741
Visual attention and speed of processing			
Trail Making Test A (time)	42.6 (25.1)	42.2 (17.6)	0.2235
Digit-Symbol Coding (standard score)	6.0 (2.7)	6.1 (3.1)	0.5908
Picture completion (total)	15.4 (5.6)	16.1 (2.5)	0.0983

Table 3 - Clinical and socio-demographic characteristics of laterality (typical or atypical) in patients with SZ

	Atypical	Typical	
	N=283, 42.4%	N=384, 57.6%	
<i>Demographic characteristics</i>			
Gender			
Male	219 (77.4)	285 (74.2)	0.3469
Female	64 (22.6)	99 (25.8)	
Age, mean (SD)	31.2 (9.0)	32.4 (9.5)	0.0942
Number of education, mean (sd)	12.0 (2.7)	12.5 (2.8)	0.0386
<i>Disease characteristics</i>			
Duration of illness, mean (sd)	10.2 (7.5)	10.6 (8.2)	0.4660
Age of SZ onset (years), mean (sd)	21.0 (6.0)	21.9 (6.5)	0.1003
DUP, mean(sd)	1.4 (2.6)	1.5 (3.4)	0.9575
Panss total	71.5 (19.1)	70.1 (18.5)	0.3521
Panss Positive, mean (sd)	15.0 (5.8)	14.4 (5.3)	0.1894
Panss Negative, mean (sd)	20.2 (7.0)	20.8 (7.3)	0.2792
Panss Gen, mean (sd)	36.3 (10.3)	34.9 (9.8)	0.0842
Depressive symptoms (Calgary), mean (sd)	4.3 (4.4)	3.8 (4.2)	0.1286
EDM (Calgary >6)			
No	198 (72.5)	292 (79.1)	0.0516
Yes	75 (27.5)	77 (20.9)	
Manic symptoms, mean (sd)	2.1 (3.4)	2.2 (3.8)	0.8565
Global functioning (GAF), mean (sd)	48.2 (12.1)	49.6 (13.2)	0.2018
CTQ score total, mean (sd)	42.9 (12.4)	41.3 (11.4)	0.0787
Sexual abuse, mean(sd)	6.3 (2.9)	5.9 (2.3)	0.0821
Emotional abuse, mean (sd)	9.9 (4.5)	9.3 (4.3)	0.0799
Physical abuse, mean (sd)	6.6 (2.8)	6.6 (2.8)	0.7242
Emotional neglect, mean (sd)	12.1 (4.2)	11.8 (4.3)	0.3683
Physical neglect, mean (sd)	8.0 (3.0)	7.7 (2.6)	0.5478
<i>Comorbidities</i>			
Current daily tobacco smoking, n(%)	153 (56.0)	197 (54.6)	0.7118
Current Alcohol use disorder, n(%)	16 (5.7)	21 (5.5)	0.9179
Current cannabis use disorder, n(%)	27 (9.5)	22 (5.7)	0.0622
Lifetime cannabis use, n(%)	87 (47.3)	112 (44.1)	0.5083
Body mass index, mean(sd)	26.1 (5.0)	26.1 (5.3)	0.8810
Metabolic syndrome, n(%)	49 (20.3)	74 (23.8)	0.3198
Abnormal CRP (>3)	130 (65.3)	164 (61.0)	0.3346
<i>Treatments at baseline</i>			
Adherence to medication (MARS score), mean (sd)	5.9 (2.3)	6.4 (2.2)	0.0056
First Generation Antipsychotic, n(%)	61 (26.3)	77 (24.8)	0.6846
Antidepressant, n(%)	81 (34.8)	98 (31.5)	0.4243
Mood stabilizer, n(%)	43 (18.5)	57 (18.3)	0.9510

Akathisa, n(%)	38 (14.1)	64 (18.0)	0.1918
Barnes score, mean(sd)			
<i>Perinatal factors</i>			
Cesarean, n(%)	33 (13.3)	42 (12.7)	0.8520
Prematurity, n(%)	23 (8.1)	23 (6.0)	0.2816
Obstetrical complications, n(%)	13 (16.9)	11 (12.6)	0.4433

Table 4 - Cognitive characteristics as a function of laterality in patients with SZ

	Atypical	Typical	
	N=283, 42.4%	N=384, 57.6%	P*
Learning abilities, episodic and semantic memory			
Cvlt liste a try1-5	46.9 (12.2)	47.0 (12.1)	0.9037
Cvlt short delay free recall	9.3 (3.4)	9.5 (3.6)	0.4550
Cvlt long delay free recall	9.7 (3.4)	9.9 (3.5)	0.3546
Cvlt recognition	14.4 (2.0)	14.6 (2.8)	0.7286
Doors test (A&B) (total)	15.6 (4.2)	15.8 (4.3)	0.5861
Information (total)	15.1 (5.5)	15.3 (5.9)	0.7365
Information (standard score)	9.1 (3.0)	9.0 (3.2)	0.7427
Digit span (standard score)	8.1 (2.9)	8.1 (2.8)	0.8712
Digit span	6.0 (1.3)	6.0 (1.1)	0.6943
Backward digit span	4.3 (1.2)	4.3 (1.1)	0.9720
Digit span (total)	17.7 (6.0)	17.3 (5.8)	0.4714
Executive functions and problem solving			
Trail Making Test B (time)	105.4 (64.8)	104.5 (57.6)	0.4876
Trail Making Test B-A (time)	64.7 (53.6)	62.2 (46.8)	0.9159
Trail Making Test B-A (errors)	0.67 (1.8)	0.48 (2.3)	0.2689
Verbal fluency (total correct p)	18.1 (6.4)	18.8 (7.0)	0.1724
CVLT intrusions	5.4 (6.7)	5.3 (6.1)	0.7208
CVLT perseverations	6.2 (6.6)	5.4 (5.4)	0.1960
Verbal fluency animal perseverations	0.42 (0.8)	0.61 (2.2)	0.5731
Verbal fluency (animal, breaking rules, total)	0.47 (1.0)	0.47 (1.1)	0.8624
Similarities (total)	18.5 (6.1)	18.4 (5.9)	0.7330
Matrix reasoning (total)	16.9 (5.4)	17.1 (5.2)	0.5778
Similarities (standard score)	9.2 (3.3)	9.1 (3.2)	0.6065
Arithmetics	9.7 (5.1)	10.1 (5.3)	0.3122
Six elements test (total)	805.2 (231.8)	811.8 (232.4)	0.6031
Six elements test (errors)	7.6 (5.3)	7.4 (5.0)	0.6808
Visual attention and speed of processing			
Trail Making Test A (time)	42.1 (24.0)	42.5 (17.9)	0.1118
Picture completion (total)	15.6 (5.6)	16.1 (5.5)	0.2408
Coding (brut scores)	55.7 (14.2)	55.4 (17.0)	0.7662

Table 5 - Sociodemographic and clinical characteristics according to the laterality (typical or atypical) in 2445 patients with BP

	Atypical	Typical	
	N=284, 11.6%	N=2161, 88.4%	
<i>Demographic characteristics</i>			
Gender			
Male	116 (41.0)	845 (39.1)	0.5450
Female	167 (59.0)	1315 (60.9)	
Age, mean (SD)	38.8 (11.9)	40.7 (12.9)	0.0212
High education level, n(%)	198 (81.8)	1513 (79.3)	0.3519
<i>Disease characteristics</i>			
Duration of illness, mean (sd)	16.2 (10.4)	16.7 (11.1)	0.4703
Age of BD onset (years), mean (sd)	22.6 (8.9)	23.9 (9.5)	0.0378
Number of lifetime episode, mean(sd)	8.3 (8.2)	8.9 (9.4)	0.7733
Depressive symptoms (MADRS), mean (sd)	9.1 (8.5)	9.5 (8.5)	0.4301
Rapid cycling, n(%)			
No	210 (83.3)	1560 (84.1)	0.7706
Yes	42 (16.7)	296 (15.9)	
Manic symptoms (YMRS), mean (sd)	2.0 (3.0)	2.4 (3.7)	0.4226
Global functioning (FAST), mean (sd)	19.8 (14.5)	20.3 (14.3)	0.5756
CTQ score total, mean (sd)	42.5 (15.0)	42.3 (14.1)	0.9700
Sexual abuse, mean(sd)	6.4 (3.1)	6.5 (3.4)	0.5057
Emotional abuse, mean (sd)	10.3 (5.4)	10.2 (5.2)	0.9301
Physical abuse, mean (sd)	6.4 (2.9)	6.5 (2.9)	0.6476
Emotional neglect, mean (sd)	12.3 (5.0)	12.1 (5.0)	0.5292
Physical neglect, mean (sd)	7.2 (2.8)	7.1 (2.6)	0.7521
<i>Comorbidities</i>			
Current daily tobacco smoking, n(%)	143 (52.8)	947 (45.9)	0.0327
Substance abuse, n(%)	118 (43.4)	690 (34.6)	0.0044
Current Alcohol use disorder, n(%)	14 (6.8)	114 (6.7)	0.9906
Current cannabis use disorder, n(%)	12 (6.0)	70 (4.5)	0.3350
Lifetime cannabis use, n(%)	70 (25.7)	360 (18.0)	0.0024
Anxiety disorders, n(%)	123 (45.7)	862 (43.5)	0.4798
Body mass index, mean(sd)	25.9 (5.1)	25.7 (5.3)	0.6170
Metabolic syndrome, n(%)	50 (17.6)	391 (18.1)	0.8407
Abnormal CRP (>3)	51 (27.6)	376 (27.2)	0.9176
<i>Treatments at baseline</i>			
Adherence to medication (MARS score), mean (sd)	6.9 (2.0)	7.0 (2.0)	0.4556
Second Generation Antipsychotic, n(%)	53 (25.7)	420 (25.9)	0.9631
Antidepressant, n(%)	77 (37.4)	638 (39.3)	0.5926
Mood stabilizer, n(%)	102 (49.5)	872 (53.7)	0.2536
Anxiolytic/hypnotics, n(%)	71 (34.5)	479 (29.5)	0.1442
<i>Perinatal factors</i>			

Cesarean, n(%)	21 (9.1)	142 (8.0)	0.5686
Prematurity, n(%)	17 (6.9)	178 (9.2)	0.1863
Obstetrical complications, n(%)	24 (10.5)	120 (7.1)	0.0693

Table 6 – Cognition and atypical laterality in 2445 patients with BP

	Atypical	Typical	
	N=284, 11.6%	N=2161, 88.4%	P*
	Mean (sd)	Mean (sd)	
Learning abilities, episodic and semantic memory			
Cvlt, liste a try1-5	56.4 (11.7)	56.9 (11.2)	0.6518
Cvlt short delay free recall	11.7 (3.3)	11.8 (3.2)	0.9914
Cvlt long delay free recall	12.2 (3.2)	12.3 (3.1)	0.8258
Cvlt recognition	14.9 (1.5)	15.1 (1.5)	0.0582
Digit span	6.1 (1.1)	6.1 (1.2)	0.5974
Digit span (total)	22.1 (7.2)	21.9 (7.0)	0.7415
Backward digit span	4.7 (1.2)	4.6 (1.2)	0.3923
Executive functions and problem solving			
CVLT intrusions	3.7 (4.8)	3.3 (4.4)	0.1964
CVLT perseverations	3.7 (4.4)	3.7 (4.1)	0.7836
Trail Making Test B (time)	78.4 (37.8)	81.9 (41.9)	0.2742
Trail Making Test B-A (time)	46.9 (31.7)	47.9 (34.6)	0.9469
Trail Making Test B-A (error)	0.35 (1.7)	0.31 (1.3)	0.4221
Verbal fluency (total correct p)	23.4 (6.8)	23.7 (7.2)	0.4525
Verbal fluency animal, perseverations	0.52 (1.8)	0.56 (1.6)	0.1210
Verbal fluency animal, rules breaking (total)	0.53 (1.0)	0.45 (1.0)	0.0693
Matrix reasoning (standard score)	18.4 (4.3)	18.5 (4.6)	0.5135
Stroop color&word test (total)	42.7 (11.3)	42.4 (11.0)	0.7437
Stroop color&word test (corr)	0.65 (1.1)	0.64 (1.0)	0.9411
Visual attention and speed of processing			
Trail Making Test A (time)	32.2 (12.9)	34.2 (13.9)	0.0233
CPT2 omissions percentage	4.3 (15.5)	3.1 (6.8)	0.8143
CPT2 comissions percentage	36.0 (20.1)	33.5 (19.3)	0.1497
CPT2 perseverations percentage	0.18 (0.4)	0.25 (0.6)	0.2667
Coding (brut score)	67.3 (14.9)	65.2 (16.0)	0.0425

Eléments de discussion

Dans cette étude préliminaire sur des patients souffrant de schizophrénie et de trouble bipolaire, nous mettons en évidence une prévalence élevée de mauvaise latéralisation et de latéralité atypique chez les patients schizophrènes, une prévalence de latéralité atypique dans les normes pour les patients bipolaires ; et nous mettons en évidence des différences cliniques entre les sous-groupes mais aucune différence cognitive notable en fonction de la latéralisation chez les patients souffrant de schizophrénie.

Ainsi contrairement aux données anciennes de la littérature chez les patients souffrant de schizophrénie, ainsi qu'à la méta-analyse de Webb et al, que l'on analyse la latéralité en fonction d'une mauvaise latéralisation ou d'une latéralité atypique, aucune différence cognitive n'est constatée. Chez les patients bipolaires, il y a très peu de données disponibles, mais nous ne confirmons pas, dans notre cohorte de patients bipolaire de type 1 ou 2, une étude récente suggérant des fréquences de latéralité atypique plus fréquente chez les patients souffrant de trouble bipolaire avec caractéristiques psychotiques entre les sous-groupes de patients souffrant de schizophrénie et ceux souffrant de troubles bipolaires de type 1 (Ravichandran et al., 2017). Cette étude n'étudiait que les prévalences de latéralité atypique, mais concluait en faveur de notre hypothèse initiale, à savoir des anomalies de latéralisation sous-tendant des anomalies neurodéveloppementales chez certains patients. Dans le sous-groupe de patients avec BP de notre étude, les données cognitives suggèrent une meilleure vitesse de traitement chez les patients avec latéralité atypique.

Nous poursuivons l'analyse des données de la base, car il reste à savoir si les patients mal latéralisés pourraient avoir « compensé » leur déficit cognitif initial via des rééducations appropriées (analyses des antécédents de troubles des apprentissages et de leur prise en charge). D'un point de vue clinique : nous observons une symptomatologie plus sévère chez les patients mal latéralisés dans le sous-groupe SZ : plus de symptomatologie dépressive, plus

de symptômes positifs et généraux. On note également un fonctionnement moins bon fonctionnement global (EGF) chez les patients mal latéralisés souffrant de schizophrénie. Ces résultats sont moins évidents chez les patients SZ avec latéralité atypique. Chez les patients BP, on note un âge de début plus précoce, et une comorbidité addictologique plus fréquente (tabagisme, consommation de cannabis sur la vie entière et autres substances). Nous observons un impact de la consommation de cannabis chez les sujets mal latéralisés ou avec latéralité atypique quel que soit le diagnostic initial. Cependant on ne relève pas de différence majeure de performances cognitives chez ces patients, notamment au niveau des fonctions exécutives, qui auraient pu être plus perturbées

Les résultats cliniques chez les patients SZ pourraient s'expliquer par une résistance aux traitements plus fréquente. Nous devons compléter nos analyses avec l'étude des traitements pris par ces patients (notamment dosages des antipsychotiques en CPZ équivalents). Mais l'analyse des données d'observance montre une moins bonne adhésion aux traitements, ce qui peut également expliquer ces résultats cliniques préliminaires. Nous observons des effets secondaires moins fréquents (akathisie) chez les patients mal latéralisés, suggérant un profil inverse de celui de nos hypothèses initiales, mais ceci est à ajuster également sur l'observance.

Nous n'observons pas de différences d'antécédents obstétricaux ou périnataux dans nos deux populations de patients. Les anomalies de latéralisation, si elles reflètent une atteinte neurodéveloppementale précoce, ne semblent pas être le reflet de facteurs de risque environnementaux de type obstétricaux ou périnataux dans notre cohorte. Cependant le faible nombre de patients concernés peu suggérer un biais de rappel, les informations étant collectées via le carnet de santé seulement si celui-ci est disponible. De même, la latéralisation étant soumise à des facteurs génétiques et environnementaux, elle peut varier au cours de la petite enfance. On connaît notamment l'influence des hormones mâles

(androgènes) sur le défaut de latéralisation. On peut donc envisager un dimorphisme sexuel chez les patients (à noter une différence de prévalences de mauvaise latéralisation entre hommes et femmes chez les patients souffrant de schizophrénie (37,8% contre 32,5%) qu'on ne retrouve pas chez les patients souffrant de bipolarité), à explorer.

L'étude des autres facteurs de risque, tels que les traumatismes infantiles, ne montre pas de différence chez les patients BP, mais une différence sur la dimension d'abus sexuel (pas dans le score total) dans le sous-groupe avec latéralité atypique chez les patients SZ.

En conclusion préliminaire, la latéralité atypique est plus fréquente chez les patients souffrant de schizophrénie en comparaison aux patients souffrant de troubles bipolaires, ce qui peut refléter un poids neurodéveloppemental plus évident chez les patients avec SZ. La mauvaise latéralisation est également plus fréquente. Les données cognitives n'appuient pas notre hypothèse de charge neurodéveloppementale plus lourde chez les patients mal latéralisés ou avec latéralité atypique, mais certaines caractéristiques cliniques observées chez les patients avec SZ appuient les études précédents (symptomatologie clinique plus sévère). Chez les patients avec BP, on observe aussi des critères de sévérité, surtout une comorbidité toxique élevée (comme chez les patients avec SZ) et un âge de début plus précoce.

Nous poursuivons actuellement cette analyse préliminaire, exposée ici pour les besoins de la thèse, et continuons le traitement des données disponibles, nous compléterons notamment les analyses statistiques par une approche multivariée.

2- Impact des facteurs environnementaux sur le phénotype psychotique : exemple du tabac

1-Introduction

Dans ce chapitre nous présentons des travaux sur l'impact du tabagisme, comme facteur environnemental tardif, sur le phénotype psychotique (entre autres) chez des patients souffrant de schizophrénie et en population générale.

Ce n'est que de façon très récente qu'on s'est intéressé au tabagisme ou la nicotine comme facteur potentiellement causal des troubles psychotiques.

Certaines observations cliniques sont en faveur d'une spécificité de l'interaction entre tabagisme et schizophrénie. La prévalence du tabagisme est très élevée chez les patients souffrant de schizophrénie (environ 62% selon une méta-analyse collectant des données mondiales, soit environ deux fois plus qu'en population générale) (de Leon and Diaz, 2005; Guignard et al., 2015). Cependant, la consommation de nicotine chez ces patients a souvent été attribuée à une volonté d'allègement des effets secondaires des traitements et à une amélioration symptomatique, mais ces assertions reposent sur des études avec de faibles effectifs et sans aucun contrôle des facteurs confondants potentiels (notamment les traitements, alors que le tabagisme interagit avec les traitements antipsychotiques via le cytochrome 450P1a2).

Cette prévalence élevée peut s'expliquer globalement de trois manières.

D'une part, il pourrait y avoir une implication du tabagisme comme facteur causal, avec une taille d'effet faible, sur le développement des troubles schizophréniques, au moins chez certaines personnes. Nous n'avons pas de réponse à cette question avec nos données cliniques mais elle a donné lieu à des perspectives de recherche fondamentale (présentées dans les perspectives de ce travail doctoral).

D'autre part, les efforts de cessation pourraient être moins efficaces chez les patients souffrant de schizophrénie qu'en population générale, malgré des recherches démontrant un même désir d'arrêt de fumer. Cette inefficacité au sevrage pourrait résulter d'un syndrome dysexécutif, caractérisé par une motivation initiale préservée mais une poursuite des objectifs réduite, mais également par des symptômes de sevrage plus importants chez ces patients (nous tentons également de répondre à cette hypothèse dans le projet de recherche présenté en perspectives).

Enfin, l'hypothèse de l'automédication et la notion de vulnérabilité commune à la dépendance sont également régulièrement évoquées dans la discussion du taux élevé de dépendance au tabac dans cette population.

L'étude des corrélats du tabagisme chez les patients souffrant de schizophrénie pourrait contribuer à mieux comprendre les spécificités cliniques de ces patients et améliorer leur prise en charge.

D'un point de vue thérapeutique peu de recommandations claires existent pour la prise en charge de la dépendance au tabac chez les patients souffrant de schizophrénie et il est intéressant de s'intéresser aux traitements plus fréquemment associés au tabagisme en population de patients souffrant de schizophrénie stabilisée.

D'un point de vue clinique, les résultats des précédentes études ont montré des résultats contradictoires. Certaines caractéristiques psychotiques pourraient être associées au tabagisme, certains effets secondaires neurologiques des traitements seraient également

diminués chez les fumeurs. L'objectif du premier article présenté en partie IV.2.2 était de déterminer les caractéristiques cliniques et thérapeutiques associées à la consommation actuelle de tabac dans une population de patients stabilisés.

Enfin de façon générale, certaines caractéristiques socio-économiques et médico-psychologiques ont été associées au tabagisme en population générale mais pas (ou peu) étudiées dans la population des patients souffrant de schizophrénie. Dans le deuxième article de la partie IV.2.2, nous nous intéressons ainsi aux caractéristiques phénotypiques comorbides que sont les troubles de l'humeur, les conduites suicidaires, l'agressivité, l'alcoolodépendance et les antécédents de traumatismes infantiles dans la population de patients souffrant de schizophrénie issus de la cohorte Face-SZ. Enfin dans le dernier travail (en cours de rédaction) présenté dans cette sous-partie, nous comparons les caractéristiques cognitives des patients en fonction de leur statut tabagique. Cette analyse permettra de tester si l'hypothèse d'automédication du dysfonctionnement cognitif par le tabagisme est robuste.

Dans la partie IV.2.3, nous nous sommes intéressés au phénotype psychotique dans une approche de continuum, en population générale américaine sur les données de la NESARC, en utilisant les expériences psychotiques comme « proxy ». Ces expériences psychotiques existent en population générale, à un degré plus ou moins élevé. Elles ont été associées à la prise de cannabis mais aucune étude ne s'est intéressée à la prévalence de celles-ci chez les consommateurs de nicotine (sous toutes ses formes), après ajustement sur l'ensemble des facteurs confondants (facteurs associés au phénotype psychotique par ailleurs, tel que le cannabis, le statut migratoire par exemple).

2-Tabac et trouble schizophrénique

Article 2 : un profil thérapeutique et clinique spécifique ?

Le travail qui suit est une étude épidémiologique, portant sur des patients souffrant de schizophrénie inclus dans la cohorte FACE-SZ, stratifiés en fonction de leur consommation (ou non) de tabac.

L'article « Mallet et al, **Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-SZ cohort.** » (*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Oct 3;79) publié en anglais est ici synthétisé en français, puis inséré dans sa version complète en anglais.

Résumé :

Contexte : Le tabagisme est fréquent chez les patients souffrant de schizophrénie, mais on ne sait pas quel est le rôle exact du tabac sur la physiopathologie ou encore sur l'évolution de la maladie. Seules quelques études se sont intéressées au sujet, et relativement peu incluaient un examen clinique extensif, comprenant notamment les effets secondaires des traitements tels que l'akathisie, la raideur extrapyramidale ou les mouvements anormaux. Peu d'études ont pu réaliser un ajustement sur les variables confondantes, à la fois associée à la schizophrénie et au tabagisme, ou prendre en compte l'impact des différents traitements, antipsychotiques ou correcteurs antiparkinsoniens. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence du tabagisme chez les patients ambulatoires stabilisés et les caractéristiques cliniques et thérapeutiques associées à l'usage quotidien du tabac dans un grand échantillon de patients.

Méthode : Trois-cent-soixante-et-un patients ont été inclus dans le réseau des Centres Experts FondaMental pour la schizophrénie. Le statut tabagique était auto-déclaré. Résultats.

53,7% des patients étaient fumeurs. L'âge moyen de début du tabagisme était de 17,2 ans. Dans les analyses multivariées, après ajustement pour les facteurs confondants, les symptômes positifs et la dose moyenne quotidienne d'antipsychotiques étaient associés à une fréquence plus élevée d'usage du tabac (OR = 1,06 95% IC [1,02-1,12], pour les symptômes positifs, OR = 1,1, 95% IC [1,02-1,18] pour la dose quotidienne d'antipsychotiques). Le niveau d'éducation, les symptômes négatifs, les agents anticholinergiques, la clozapine ou l'administration d'aripiprazole étaient indépendamment associés à une fréquence plus faible d'utilisation du tabac (OR = 0,87, 95% IC [0,79, 0,95], OR = 0,95, 95% IC [0,91-0,98], OR = 0,41, IC à 95% [0,22-0,76], OR = 0,56, IC à 95% = [0,32, 0,99] et OR = 0,49, IC à 95% [0,26-0,91]).

Conclusion : La prévalence du tabagisme actuel chez les patients SZ résidant en France est plus élevée que celle observée dans la population générale. Les patients atteints de tabagisme présentent des spécificités cliniques et thérapeutiques pouvant impliquer une interaction entre les systèmes cholinergique-nicotinique et dopaminergique. La présente étude suggère que certaines thérapeutiques peuvent améliorer le comportement tabagique quotidien chez les fumeurs. Ces résultats devraient être confirmés dans des études longitudinales.

- Mots clés : schizophrénie, tabac, effets secondaires neurologiques, traitement, antipsychotiques

**Manuscrit : Cigarette smoking and schizophrenia :
a specific clinical and therapeutic profile? Results
from the Face-Schizophrenia cohort**

Paru dans la revue *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological
Psychiatry*



Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp

Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort



J. Mallet^{a,b,p,q,*}, Y. Le Strat^{a,b,p,q}, F. Schürhof^{a,c,r}, N. Mazer^{a,b,p,q}, C. Portalier^{a,b,p,q}, M. Andrianarisoa^{a,c,r}, B. Aouizerate^{a,e,m,n}, F. Berna^{a,f}, L. Brunel^{a,c,r}, D. Capdevielle^{a,g}, I. Chereau^{a,h}, T. D'Amato^{a,i}, H. Denizot^{a,h}, J. Dubreucq^{a,j}, C. Faget^{a,d}, F. Gabayet^{a,j}, C. Lançon^{a,k}, P.M. Llorca^{a,h}, D. Misdrahi^{a,e,o}, R. Rey^{a,i}, P. Roux^{a,i}, A. Schandrin^{a,g}, M. Urbach^{a,l}, P. Vidailhet^{a,i}, G. Fond^a, C. Dubertret^{a,b,p,q}, the FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group

^a Fondation FondaMental, Créteil, France

^b AP-HP, Department of Psychiatry, Louis Mourier Hospital, Colombes, France

^c INSERM U955, Équipe de psychiatrie translationnelle, Créteil, France

^d Pôle psychiatrie universitaire, CHU Sainte-Marguerite, F-13274 Marseille Cedex 09, France

^e Centre Hospitalier Charles Perrens, Université de Bordeaux, F-33076 Bordeaux, France

^f Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Strasbourg, France

^g Service Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital la Colombière, CHRU Montpellier, Université Montpellier 1, Inserm 1061, Montpellier, France

^h CMP B, CHU, EA 7280 Faculté de Médecine, Université d'Auvergne, BP 69 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France

ⁱ INSERM U1028, CNRS UMR5292, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Équipe PSYR2, Centre Hospitalier Le Vinatier, Pole Est, 95 bd Pinel, BP 30039, 69678 Bron Cedex, France

^j Centre Référent de Réhabilitation Psychosociale, CH Alpes Isère, Grenoble, France

^k Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Pôle universitaire de psychiatrie, Marseille, France

^l Service de psychiatrie d'adulte, Centre Hospitalier de Versailles, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Versailles, France

^m Bordeaux Sleep Clinique, Pellegrin University Hospital, Bordeaux University, USR CNRS 3413 SANPSY, Research Unit, 33000 Bordeaux, France

ⁿ Inserm, Neurocentre Magendie, Physiopathologie de la Plasticité Neuronale, U862, F-33000 Bordeaux, France

^o CNRS UMR 5287-INCIA, France

^p Inserm U894, France

^q Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Faculté de médecine, France

^r Université Paris-Est Créteil, DHU Pe-PSY, Pôle de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires H Mondor, Créteil, France

* Corresponding author at: Department of Psychiatry and Addictology, Hôpital Louis Mourier, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes, France.

E-mail address: jasminal.mallet@aphp.fr (J. Mallet).

- Andrianarisoa M.^{a,i,j}, Aouizerate B.^{1,2,3,4,5}, Bazin N.^{6,7}, Berna P.^{2,8}, Blanc O.^{3,12}, Brunel L.^{4,12,15}, Bulzacka E.^{4,12,15}, Capdevielle D.^{5,12}, Chereau-Boudet I.^{3,12}, Chesnoy-Servanin G.^{6,12}, Danion J.-M.^{2,12}, D'Amato T.^{6,12}, Deloge A.^{1,7,12}, Delorme C.^{6,12}, Denizot H.^{3,12}, Dorey J.-M.^{5,12}, Dubertret C.^{6,12,14}, Dubreucq J.^{8,12}, Faget C.^{10,12}, Fluttaz C.^{6,12}, Fond G.¹², Fonteneau S.^{11,12}, Gabayet F.^{8,12}, Giraud-Baro E.^{6,12}, Lacelle D.^{3,12}, Lançon C.^{10,12}, Laouamh H.¹², Leboyer M.^{4,12,15}, Le Gloahec T.^{4,12,15}, Le Strat Y.^{6,12,14}, Llorca P.-M.^{3,12}, Mallet J.^{6,12,14}, Metairie E.^{10,12}, Misdrahi D.^{1,7,12}, Offerlin-Meyer L.^{2,12}, Passerieux C.^{11,12}, Peri P.^{10,12}, Pires S.^{3,12}, Portalier C.^{6,12,14}, Rannet L.^{11,12}, Rey R.^{6,12}, Raman C.^{6,12}, Schandrin A.^{3,12}, Schürhof F.^{4,12,15}, Tessier A.^{1,7,12}, Tronche A.-M.^{3,12}, Urbach M.^{1,12}, Vaillant F.^{10,12}, Vehier A.^{6,12}, Vidailhet P.^{2,12}, Vilà E.^{7,12}, Yazbek H.^{3,12}, Zinetti-Bertschy A.^{3,12}.
- ¹ Centre Hospitalier Charles Perrens, F-33076 Bordeaux, France, Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux F-33076, France
² Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Strasbourg, France, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Strasbourg, France
³ CMP B, CHU, EA 7280 Faculté de Médecine, Université d'Auvergne, BP 69 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France, CMP B, CHU, EA 7280 Faculté de Médecine, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand Cedex 1 BP 69 63003, France
⁴ INSERM U955, Équipe de psychiatrie translationnelle, Créteil, France, INSERM U955, Équipe de psychiatrie translationnelle, Créteil, France
⁵ Service Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital la Colombière, CHRU Montpellier, Université Montpellier 1, Inserm 1061, Montpellier, France, Service Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital la Colombière, CHRU Montpellier, Université Montpellier 1, Inserm 1061, Montpellier, France
⁶ INSERM U1028, CNRS UMR5292, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Équipe PSYR2, Centre Hospitalier Le Vinatier, Pole Est, 95 bd Pinel, BP 30039, 69678 Bron Cedex, France, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Équipe PSYR2, Centre Hospitalier Le Vinatier Pole Est, 95 bd Pinel, BP 30039, Bron Cedex 69678, France
⁷ Université de Bordeaux, CNRS UMR 5287-INCIA, France, Université de Bordeaux, CNRS UMR 5287-INCIA, France
⁸ Centre Référent de Réhabilitation Psychosociale, CH Alpes Isère, Grenoble, France, Centre Référent de Réhabilitation Psychosociale, CH Alpes Isère, Grenoble, France
⁹ AP-HP, Department of Psychiatry, Louis Mourier Hospital, Colombes, France, AP-HP, Department of Psychiatry, Louis Mourier Hospital, Colombes, France
¹⁰ Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Pôle universitaire de psychiatrie, Marseille, France, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Pôle universitaire de psychiatrie, Marseille, France
¹¹ Service de psychiatrie d'adulte, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, EA 4047 HANDIReSP, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Versailles, France, Service de psychiatrie d'adulte, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, EA 4047 HANDIReSP, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Versailles, France
¹² Fondation FondaMental, France, Fondation FondaMental, France
¹³ Université de Bordeaux, Inserm, Neurocentre Magendie, Physiopathologie de la Plasticité Neuronale, U862, F-33000 Bordeaux, France, Université de Bordeaux, Inserm, Neurocentre Magendie, Physiopathologie de la Plasticité Neuronale, U862, Bordeaux F-33000, France
¹⁴ Inserm U894, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Faculté de médecine, Sorbonne Paris Cité, France, Inserm U894, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, France
¹⁵ Université Paris-Est Créteil, DHU Pe-PSY, Pôle de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires H Mondor, Créteil, France, Université Paris-Est Créteil, DHU Pe-PSY, Pôle de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires H Mondor, Créteil, France

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.026>

Received 10 April 2017; Received in revised form 17 June 2017; Accepted 23 June 2017

Available online 27 June 2017

0278-5846/© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

ARTICLE INFO

Keywords:
Schizophrenia
Tobacco
Neurological side effects
Treatment
Antipsychotics

ABSTRACT

Background: Tobacco use is common in patients with schizophrenia (SZ) but little is known on the role of tobacco in the physiopathology or on the course of the disease. Only few studies embrace an extensive examination of clinical and therapeutic characteristics in stabilized patients. The objective of the present study was to determine the prevalence of tobacco smoking in stabilized SZ outpatients and the clinical and treatment characteristics associated with daily tobacco use in a large community-dwelling sample of patients.

Methods: Three-hundred-and-sixty-one patients were included in the network of the FondaMental Expert Centers for Schizophrenia. Current tobacco status was self-declared.

Results: 53.7% were smokers. Mean age at tobacco onset was 17.2 years old. In multivariate analyses, after adjustment for confounding factors, positive symptoms and mean daily antipsychotic dose were associated with a higher frequency of tobacco use (OR = 1.06 95%IC[1.02–1.12], for positive symptoms, OR = 1.1, 95%IC[1.02–1.18] for daily antipsychotic dose). Education level, negative symptoms, anticholinergic agents, clozapine or aripiprazole administration were independently associated with a lower frequency of tobacco use (respectively OR = 0.87, 95%IC [0.79, 0.95], OR = 0.95, 95%IC[0.91–0.98], OR = 0.41, 95%IC[0.22–0.76], OR = 0.56, 95%IC = [0.32, 0.99] and OR = 0.49, 95%IC [0.26–0.91]).

Conclusion: The prevalence of current tobacco smoking in a French community-dwelling SZ patients is higher than observed in the general population. Patients with tobacco use present clinical and therapeutic specificities that may involve interaction between cholinergic-nicotinic and dopaminergic systems. The present study suggests that some therapeutics may improve daily smoking behavior in smokers. These results should be confirmed in longitudinal studies.

1. Introduction

Tobacco smoking is one of the main causes of premature mortality (Kelly et al., 2011), and is the primary cause of preventable disease and death (Desai et al., 2001) (Prochaska et al., 2016). Tobacco smoking is common in patients with schizophrenia, with a lifetime prevalence of 62% in the last world-wide meta-analysis (de Leon and Diaz, 2005). Little is known on the role of tobacco in the physiopathology of schizophrenia (SZ) or on the course of the disease. Nicotine use has sometimes been reported to reduce side effects of antipsychotics, as well as to improve schizophrenia symptoms (Glynn and Sussman, 1990). Moreover, tobacco smoking interacts with antipsychotic treatments by accelerating the metabolism of certain first generation antipsychotics (FGA) and second-generation antipsychotics (SGA) via the cytochrome 450P1a2 (involved in haloperidol, chlorpromazine, olanzapine and clozapine metabolisms) (Desai et al., 2001).

Only few studies embrace a complete examination of clinical characteristics of SZ associated with cigarette smoking such as psychotic symptoms, neurological signs and antipsychotic treatments (Barnes et al., 2006; Goff et al., 1992; Levander et al., 2007; Menza et al., 1991; Zhang et al., 2011; Ziedonis et al., 1994). Furthermore, the sample size in these studies is relatively small (around 150), therefore lacking the statistical power to disentangle the impact of smoking or that of demographic characteristics associated with smoking status (e.g. age, sex, or educational level).

Studies examining the association of smoking status with positive or negative symptoms in patients with schizophrenia yielded inconsistent results. Sometimes an association is found ((Beratis et al., 2001; Fukui et al., 1995; Goff et al., 1992; Kao et al., 2011; Patkar et al., 2002; Ziedonis et al., 1994)) whereas not (Addington et al., 1997; Aguilar et al., 2005; Barnes et al., 2006; Dalack et al., 1999; Herrán et al., 2000; Hou et al., 2011; Levander et al., 2007; Zhang et al., 2011)).

First generation antipsychotics (FGAs) remain commonly used in the treatment of schizophrenia with concurrent tobacco smoking, meanwhile an amount of evidence suggests that Second generation Antipsychotic (SGAs) may be more effective to treat both substance use disorder and psychotic disorder (Bédard et al., 2013; Samaha, 2014; El Hage et al., 2015). Furthermore, FGAs have been associated with neurological side effects (e.g. akathisia, parkinsonism, abnormal involuntary movements) (Carbon et al., 2017). However, while the interactions of tobacco with both antipsychotic metabolism and

dopaminergic systems are well known, the influence of treatments has not been taken into account yet in studies comparing the clinical profiles of patients with schizophrenia according to their smoking status. Differentiating the effect of tobacco from nicotine (including nicotine substitution) will be an important step in further studies.”

The objective of this study was to determine (i) the prevalence of tobacco smoking in stabilized outpatients with schizophrenia and (ii) the clinical and treatment characteristics associated with current tobacco smoking in a large community-dwelling sample of subjects with schizophrenia,

2. Methods

2.1. Study population

This study was a cross-sectional study based on the FACE-SZ cohort (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (Schürhoff et al., 2015)). The FACE-SZ cohort is based on a French national network of 10 Schizophrenia Expert Centers (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Colombes, Créteil, Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Strasbourg, Versailles), created by the French Ministry of Research. Stable patients aged above 16 years were referred by their general practitioner or psychiatrist, who subsequently received a detailed evaluation report with suggestions for personalized interventions. Patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder according to DSM-IV-TR (DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2000) criteria were enrolled. All patients included were outpatients, living outside the hospital for > 4 weeks at the time of evaluation, whereas institutionalized adults were not included.

The assessment protocol was approved by the relevant ethical review board (CPP-Ile de France IX, January 18th, 2010).

2.2. Data collected

Patients were interviewed by members of the specialized multidisciplinary team of the Expert Center. Diagnoses interviews were carried out by two independent psychiatrists according to the Structured Clinical Interview for Mental Disorders (SCID 1.0) (First et al., 2002). Information on education (years of schooling), duration of untreated psychosis, illness duration (in years) was recorded. Duration of untreated psychosis was defined as the number of years between

illness onset and the first antipsychotic medication. Illness duration was defined by the number of years between the first psychotic episode (reported by the patient's referring psychiatrist) and the evaluation at the Expert Center. This duration was confirmed with the use of hospitalization records and family interview.

Psychotic and general psychopathology was assessed using Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al. 1987). Akathisia was measured with the Barnes Akathisia Scale (Barnes 1989), according to the method described in Berna et al. (2015). Extra-pyramidal side effects were assessed using the Simpson-Angus Scale (SAS; Simpson and Angus, 1970), and patients were considered to have parkinsonism if they had a score of 0.65 or more (Jammo et al., 2005). Abnormal involuntary movements scale (AIMS) was used to assess the tardive dyskinesia (Guy, 1976).

Ongoing antipsychotic treatment was recorded as well as other medication, especially anti-cholinergic drugs, antidepressants, mood stabilizers and benzodiazepines. As benzodiazepines may be used non-daily (contrary to antidepressants and mood stabilizers), only daily use of benzodiazepines for > 4 weeks was considered as benzodiazepine regular use. Patients taking two or more antipsychotics were considered as receiving polytherapy. Chlorpromazine equivalent doses (CPZ100eq) were calculated according to the minimum effective dose method (Leucht et al., 2015). All patients were on stable medication for > 4 weeks.

2.3. Smoking status

Current smoking was defined as current daily smoking because non-

Table 1
Characteristics of the sample and factors associated with current tobacco use in univariate analysis in a sample of 361 patients with schizophrenia.

	Whole sample (N = 361)		Univariate analysis				
	Mean/N	SD/%	Non-smokers (n = 167)		Smokers (n = 194)		p
			Mean/N	SD/%	Mean/N	SD/%	
<i>Socio-demographic characteristics</i>							
Sex (male), N(%)	267	73.96	115	68.9	152	78.4	0.04
Mean age (years) (SD)	32.99	9.80	33.86	10.89	32.26	8.72	0.12
Education level (years), mean (SD)	12.12	2.72	12.75	2.72	11.58	2.61	< 0.01
<i>Illness characteristics</i>							
Duration of untreated psychosis (years), mean (SD)	1.20	3.09	1.06	2.77	1.32	3.35	0.45
Illness duration (years), mean (SD)	11.05	11.48	11.69	12.15	10.51	10.89	0.34
PANSS total score, mean (SD)	70.54	18.70	69.96	17.27	71.05	19.88	0.59
PANSS positive score, mean (SD)	14.60	5.43	13.75	4.92	15.35	5.76	< 0.01
PANSS negative score, mean (SD)	21.01	7.30	21.65	7.19	20.47	7.37	0.13
PANSS general psychopathology score, mean (SD)	34.90	10.03	34.54	9.41	35.22	10.55	0.52
Weight (kg), mean (SD)	80.47	17.83	80.78	17.36	80.21	18.29	0.79
<i>Neurological examination</i>							
Extrapyramidal score, mean (SD)	0.27	0.38	0.296	0.383	0.262	0.378	0.43
Parkinsonism ^a , N(%)	39	10.8	20	6.30	19	6.60	0.50
Akathisia ^b , N(%)	57	15.80	19	5.3	38	10.5	0.03
Abnormal movements ^c	20	5.5	10	7.2	10	6.3	0.77
<i>Comorbidities</i>							
Current alcohol abuse or dependence ^d	76	21.1	37	22.2	39	20.1	0.63
Current daily cannabis use or dependence ^d	112	31.0	47	28.14	65	33.5	0.27
Current sedative use disorder ^d	8	2.2	4	2.4	4	2.1	0.83
Current other substance disorder	138	39.1	60	36.6	78	41.3	0.37
<i>Current treatments, N(%)</i>							
Antipsychotic dose (CPZ100 eq), mean (SD)	6.10	3.63	5.39	3.58	6.70	3.57	0.01
Aripiprazole	78	21.6	44	26.3	34	17.5	0.04
Amisulpride	29	8	10	6	19	9.8	0.18
Clozapine	61	16.9	36	21.6	25	12.9	0.03
Olanzapine	66	18.3	27	16.2	39	20.1	0.33
Risperidone	115	31.9	52	31.1	63	32.5	0.78
Quetiapine	26	7.2	9	5.4	17	8.8	0.21
Cyamemazine	42	11.6	19	11.4	23	11.9	0.88
Loxapine	17	4.7	5	3.0	12	6.2	0.15
Zuclopenthixol	7	1.9	2	1.2	5	2.6	0.34
Haloperidol	30	8.3	12	7.2	18	9.3	0.47
Antipsychotic polytherapy	116	32.1	50	30.0	66	34.0	0.41
Mood stabilizer	56.0	15.5	22.0	13.2	34.0	17.5	0.25
Anti cholinergic agent	64	17.7	39	23.4	25	12.9	< 0.01
Antidepressant	84	23.3	41	24.6	43	22.2	0.59
Benzodiazepine	108	29.9	43	25.7	65	33.5	0.10

Mean (SD): mean \pm standard déviation, aOR, significant results (p value < 0.05) in bold.
PANSS: positive and negative symptoms scale for schizophrenia.

Scale (Simpson and Angus, 1970).

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor.

CPZ100 eq: dose equivalent to 100 mg/day of chlorpromazine calculated according to the minimum effective dose method, Leucht et al. (2014). The mean antipsychotic dose in the sample was equivalent to 608 mg/day chlorpromazine. Significant associations are in bold.

^a As defined by a score > 0.65 at the Simpson-Angus Scale.

^b As defined by a global score ≥ 2 , according to Barnes Akathisia Scale.

^c As defined by a score ≥ 2 in 2 categories or ≥ 3 in 1 category at the Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS).

^d As defined in the Structural Clinical Interview for mental Disorders (SCID-1).

Table 2
Factors associated with tobacco use in a sample of 361 patients with schizophrenia: multivariate analyses.

	Multivariate model		
	Adjusted p	aOR	95% CI
Socio-demographic characteristics			
Sex (male)	0.13	0.66	0.39–1.12
Mean age (years)	0.17	0.98	0.39–1.12
Education level (years)	< 0.01	0.87	0.79–0.95
Illness characteristics			
PANSS positive score	< 0.01	1.06	1.02–1.12
PANSS negative score	< 0.01	0.95	0.91–0.98
Neurological examination			
Akathisia	0.05	1.92	0.98–3.70
Treatment variables			
CPZ 100 eq	< 0.01	1.10	1.02–1.18
Aripiprazole	0.04	0.56	0.32–0.99
Clozapine	0.02	0.49	0.26–0.91
Anti-cholinergic agent	< 0.01	0.41	0.22–0.76
Benzodiazepine	0.18	0.70	0.42–1.18

aOR: Adjusted odds ratio, 95%IC: 95% confidence interval, significant results (p value < 0.05) in bold.

PANSS: positive and negative symptoms scale for schizophrenia.

CPZ100eq: dose equivalent to 100 mg/day of chlorpromazine calculated according to the minimum effective dose method, Leucht et al. (2014).

daily smoking is rare in patients with schizophrenia (de Leon and Diaz, 2005). Participants who report no smoking or non-daily smoking were further considered as non-smokers, as were participants with nicotine substitute or using e-cigarette. Pack-year was defined by multiplying the number of packs of cigarettes smoked per day by the number of years the person has smoked.

2.4. Statistical analysis

The socio-demographic and clinical characteristics, substance use disorder and medications were compared between the two groups according to their smoking status. Data were expressed as proportions or means and standard deviations. Chi square test and Student's *t*-test were used to compare respectively qualitative and quantitative variables. Non-parametric tests were used when required. Multivariate analyses using multiple linear regressions (simultaneous model) were then performed to determine variables potentially associated with the smoking status. The relevant variables to the models were selected from the univariate analysis based on a threshold *p*-value ≤ 0.20 . As more traditional levels (such as 0.05) can fail to identify variables known to be important, we chose a *p*-value cut-off point of 0.20 for the selection process of variables in a multivariate model (Bendel and Afifi, 1977; Bursac et al., 2008; Mickey and Greenland, 1989). The final models incorporated the standardized β coefficients, which represent a change in the standard deviation of the dependent variable resulting from a change of one standard deviation in the various independent variables. The independent variables with the higher standardized beta coefficients are those with a greater relative effect. The statistical significance level was set at $p < 0.05$ for a two-sided test. Data were analyzed using SPSS 20.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL). No correction for multiple assessments was carried out.

3. Results

3.1. Subjects characteristics and clinical evaluation

A total of 361 patients enrolled in FACE-SZ cohort participated, including 194 smokers (53.74%) and 167 non-smokers (46.20%). Mean age at tobacco onset was 17.19 ± 3.93 years old. The mean number of pack-year was 7.22 ± 11.12 . Table 1 shows demographical and clinical

characteristics of the sample, as well as the current treatments that were administered and the association with tobacco use (univariate analyses). The majority of the subjects in the sample (73.96%) were men and the mean age of the patients was 33.0 ± 9.8 years old. The mean duration of illness was 11.05 ± 11.48 years and the mean PANSS total score was 70.54 ± 18.70 . Current daily cannabis use was found in 112 (31.0%) patients, and current alcohol use disorder in 76 (21.1%) patients.

In univariate analysis (Table 1), the two groups (separated according to their tobacco status) clinically differed for sex ($t = 2.05$, $df = 359$, $p = 0.04$), education ($t = 4.15$, $df = 359$, $p \leq 10^{-3}$), their positive symptoms ($t = 2.81$, $df = 356$, $p = 0.005$) and their akathisia score ($t = 2.14$, $df = 359$, $p = 0.03$). They also differed for their therapeutic prescriptions for the total chlorpromazine equivalent dose (Chi2 = 6.74, $df = 1$, $p = 0.01$), aripiprazole prescription (Chi2 = 4.13, $df = 1$, $p = 0.04$), clozapine prescription (Chi2 = 4.80, $df = 1$, $p = 0.03$) and anticholinergic prescription (Chi2 = 6.74, $df = 1$, $p \leq 10^{-2}$).

3.2. Multivariate analyses (Table 2)

In multivariate analyses, after adjustment for age, sex, education level, antipsychotic medication, akathisia and benzodiazepine administration, we found that positive symptoms and mean daily antipsychotic dose remained positively associated with a higher frequency of tobacco use (respectively OR = 1.06 95%IC[1.02–1.12], $p < 0.01$ for positive symptoms, OR = 1.1, 95%IC[1.02–1.18], $p < 0.01$ for daily antipsychotic dose) (Table 2).

In the same model, education level, negative symptoms, anticholinergic agents, clozapine or aripiprazole administration were independently associated with lower tobacco use (OR = 0.87, 95%IC [0.79, 0.95], $p < 0.01$ for education level, OR = 0.95, 95%IC = [0.91–0.98], $p < 0.01$ for negative symptoms, OR = 0.41 95% [0.22–0.76], $p < 0.01$ for anticholinergic agents, OR = 0.56, 95% IC = [0.32, 0.99], $p = 0.04$ for aripiprazole, OR = 0.49, 95% IC[0.26–0.91], $p = 0.02$ for clozapine).

4. Discussion

The prevalence of current daily tobacco consumption in patients with schizophrenia is 53.7% in a non-selected multicentric sample of stabilized SZ French outpatients mean aged 33 years, 74% males, with mean illness duration of 11 years. After adjustment for confounding factors, tobacco use was associated with lower education level, higher positive symptoms, lower negative symptoms, higher daily dose of antipsychotic agents, less anticholinergic drugs administration, and lower aripiprazole and clozapine administration.

The prevalence of current daily tobacco smoking in our sample is 53.7%, which is within the range previously described in patients with schizophrenia (de Leon and Diaz, 2005), and much higher than smoking prevalence in general population in France (34.1%) (Guignard et al., 2015). The need for a better care of tobacco smoking cessation in schizophrenia remains therefore a current issue for French public policies. Furthermore, our results show that gender doesn't influence the daily tobacco smoking in schizophrenia, which is not the case in contrast with in general population (Guignard et al., 2015), suggesting a common vulnerability or a specific association between tobacco use and schizophrenia (Gurillo et al., 2015; Kendler et al., 2015). Interestingly, the prevalence of daily tobacco smoking in general population is far lower in other occidental countries than in France (UK: 20%, US 19%, Canada 17%, Germany 26%, Spain 30%) (Guignard et al., 2015). However the prevalence of daily tobacco smoking in schizophrenia remains elevated in these countries (de Leon and Diaz, 2005), which also points a particular link between tobacco use and schizophrenia pathophysiology. Consistently with the existing literature, SZ smokers were more likely to report a lower educational level and higher

treatment doses (Goff et al., 1992; Ziedonis et al., 1994).

The major finding of the present study is that the frequency of daily tobacco smoking has been associated with some psychotropic drugs administration characteristics. SZ smokers have been found to have a higher mean daily antipsychotic dose and to be less frequently administered anticholinergic agents. On the contrary, non-smokers were more frequently administered with aripiprazole and clozapine treatments. The association between tobacco smoking and mean daily antipsychotic dose was independent of current psychotic symptomatology in the present study, which suggests a specific association between tobacco smoking and antipsychotic metabolism.

SZ smokers were significantly less administered anticholinergic drugs compared to SZ non-smokers (23.4% versus 12.9%, $p < 0.01$), had a trend toward having more akathisia ($p = 0.05$) while no association with first generation antipsychotic administration has been found. One explanation may be that tobacco smoking may alleviate antipsychotic side effects, particularly extrapyramidal side effects, which are in favor of the self-medication hypothesis (Manzella et al., 2015). Tobacco smoking may also diminish some antipsychotic blood levels, which may account for a lower prescription of anticholinergic agents. Lastly, this finding could reflect specificities of the nicotinic-cholinergic system in this subgroup of patient. As both anticholinergic drugs and the nicotine administration of tobacco smoking may impact the nicotinic system, it remains to be determined in future studies if anticholinergic drug administration may be associated with higher tobacco smoking cessation in SZ smokers. A protective effect of anticholinergic treatment on daily tobacco smoking may be speculated and should be further explored in longitudinal studies. Moreover, tobacco use precedes the onset of schizophrenia (de Leon and Diaz, 2005).

SZ Non-smokers have been found to be administered more frequently aripiprazole and clozapine compared to SZ smokers. SZ smokers have been suggested to have different genetic variations in the dopamine D2 receptor (Hirasawa-Fujita et al., 2014) and a specific profile of occupancy of dopamine D2 receptors by antipsychotic drugs (de Haan et al., 2006). FGAs like Haloperidol may increase tobacco smoking behavior (J. P. McEvoy et al., 1995), mostly by sharing a mechanism of potent antagonism of dopamine D2 receptor (Akerman et al., 2014; Samaha, 2014). On the contrary, SGAs share a common mechanism of a weaker dopamine D2 blockade and/or a broader base of pharmacological action than typical antipsychotics. No association of tobacco smoking with haloperidol administration has been found in the present study. This may be due to anticholinergic agent administration that has been found to be associated with lower tobacco smoking. Some studies have suggested that SGAs, especially clozapine, may decrease tobacco smoking behavior, which is consistent with the present findings (Akerman et al., 2014; J. McEvoy et al., 1995; George and Vessicchio, 2002). It could be due to clozapine's broad spectrum pharmacological effects, including its weak blockade of the dopamine D2 receptor, potent blockade of the norepinephrine alpha-2 receptor, and its ability to increase norepinephrine levels in both brain and plasma (Green et al., 2003). They further suggested that these combined effects of clozapine may improve a deficiency in the mesocorticolimbic reward circuitry postulated to occur in SZ subjects, consistently with previous findings (Machielsen et al., 2012). An 8-week prospective study has suggested that patients being administered clozapine had higher success rates in tobacco smoking cessation (Wu and Lan, 2015). Data on aripiprazole in comorbid substance use disorder are more limited and inconsistent. In an open label trial of 139 SZ patients with tobacco use disorder randomly assigned to haloperidol, risperidone, olanzapine, or aripiprazole, the 31 subjects being administered aripiprazole showed a decrease in tobacco craving and nicotine dependence during the 8 week follow up (Kim et al., 2010). These findings may be attributed to the dopamine partial agonistic effects of aripiprazole, which could improve the neural circuitry imbalance mediating rewards and reinforcement sensation, thought to be impaired in schizophrenia (Kelly and McCreedy, 1999). Aripiprazole has been found to have antagonist effect in non-SZ heavy

smokers but an agonist effect in non-SZ light smokers, thus enhancing rewarding effects in these latter (Liu et al., 2009). This dual effect on dopaminergic system, depending on the current level of dopamine, might be relevant in the treatment of patients with both schizophrenia and nicotine dependence. All together, these results are consistent with a higher effectiveness of clozapine in tobacco cessation compared to other antipsychotic drugs.

As mentioned in the rationale of the present study, the association between tobacco smoking and psychotic symptomatology remains unclear in the literature. The association between positive symptoms and tobacco smoking has been reported during acute episodes (Uçok et al., 2004). The present results suggest that this association may be also found in stabilized SZ subjects, but with a small odd ratio (1.06). Recent studies also report an association between tobacco smoking and psychotic symptoms in general population (Koyanagi et al., 2016), which suggests a possible role of tobacco smoking on psychotic symptoms onset or maintenance. Tobacco smoking was also associated with lower negative symptoms in the present study. This is consistent with the findings of Ziedonis et al., 1994 but inconsistent with other findings with other methods, that found opposite results (Goff et al., 1992; Patkar et al., 2002). Compared to previous studies, the present study has taken into account additional confounding factors including treatments, which may explain inconsistent results across previous studies. From a physiopathological point of view, nicotine may have pro-dopaminergic effects by fixating on cholinergic/nicotinic receptors of dopaminergic neurons both inducing positive symptoms in the meso-limbic system and decreasing negative symptoms in the meso-cortical system (D'Souza et al., 2012). Martin et al. have suggested that the high level of smoking associated with schizophrenia may be linked to abnormalities in the nicotinic-cholinergic system (Martin et al., 2004). This includes abnormalities of regulation and expression of receptors, in numbers and functions, as well as alteration of regulation of nicotinic receptors in response to nicotine. The hypothesis of self-medication with tobacco assumes that patients with more abnormalities would smoke to alleviate their symptoms. Actually smoking is in 90% of cases preceding the onset of the disease (de Leon and Diaz, 2005) and tobacco withdrawal is not followed by a symptomatic exacerbation (Dalack et al., 1999). Another explanation is that tobacco may be involved in the etiopathology of schizophrenia, as recently reported. The clinical differences observed in smokers versus non-smokers could reflect a less impaired neurodevelopment in the first one. In the neurodevelopmental hypothesis, schizophrenia is the consequence of complex interplay between genes and environment (Owen et al., 2016). The later the environmental factor occurs, the less impaired is the neurodevelopment. Negative symptoms reflect neurodevelopmental impairment, as well as cognitive deficits (that have not been tested here), and were negatively associated with tobacco consumption in our study. The education level was also lower in SZ smokers compared to non-smokers. The lower education could at least in part reflect a poor social adjustment during childhood in smokers which is associated with the neurodevelopmental form of schizophrenia (Kelly and McCreedy, 1999). However, low level of education seems more associated with tobacco smoking than schizophrenia, since this association is also observed in non-SZ Western populations and opposite in SZ patients from India (Guignard et al., 2015; Agrawal et al., 2013). Finally, smoking is associated with greater grey matter in the superior temporal gyrus and lateral prefrontal cortex in MRI in schizophrenia (Tregellas et al., 2007). Whether smoking may prevent a loss of grey matter, or, if, in turn, patients with greater grey matter volume may be more likely to develop nicotine dependence remains unknown.

The neurological examinations did not show any significant difference between our 2 groups, except a trend toward more akathisia in smoking patients, in line with the higher doses of antipsychotic medication received. Menza et al. found more akathisia in smoker women but no difference in the whole sample (Menza et al., 1991). Goff et al. (1992) also reported an association between tobacco use and

neurological side effects of antipsychotics showing less parkinsonism and more akathisia in smokers. Patients who smoked received significantly higher doses of antipsychotics but did not have more frequent tardive dyskinesia, akathisia or parkinsonism (Menza et al., 1991). Other studies found discrepant results (Dalack et al., 1999; Levander et al., 2007; Zhang et al., 2011).

Chronic administration of nicotine may reduce parkinsonism by lowering brain levels of acetylcholine. However, smoking was not associated with less parkinsonism in our study, countering the auto-medication hypothesis. The effects of nicotine on parkinsonism might be altered in patients with schizophrenia, in relation with intrinsic perturbation of nicotinic-cholinergic system. Last, nicotine may increase the rate of tardive dyskinesia by structural damages on catecholaminergic neurons (Church and Pryor, 1985), or by dopamine receptor hypersensitivity (Diehl et al., 2009; Quik et al., 2014). Nevertheless, no difference was observed for tardive dyskinesia in smokers versus not, which is in line with most of studies.

4.1. Strengths and limitations

The present study endorses clear strengths. We studied a large national stabilized SZ outpatients sample with homogenous and exhaustive standardized diagnostic protocols across the centers. We therefore included a large number of clinical and therapeutic in the multivariate analysis (socio-demographic variables, psychotic symptomatology, akathisia and extrapyramidal symptomatology, current treatments and substance use comorbidities). However this study has several limitations. First, due to the cross-sectional nature of the study, it is impossible to draw any conclusions concerning the factors involved in tobacco use in schizophrenia or to input any causality. Second, our outpatients sample is not representative of all patients with schizophrenia, particularly because institutionalized, hospitalized or highly disabled patients (making assessment difficult) were not referred to the Expert Centers. However, the multicentric network of Expert Centers appears as a strength that counterbalances this recruitment bias, covering the whole French territory and leading to homogenous groups of patients in term of clinical severity and exposition to tobacco. Only samples selected for the purpose of epidemiological study can warrant a sufficient level of representativeness. Third, patients taking clozapine may be particularly encouraged to stop smoking due to the well-known drug interactions of clozapine with tobacco smoking. This may be explaining part of the associations of the present study. This may be explaining part of the associations of the present study. Lastly, caffeine consumption has not been reported in the previous study and may have impacted tobacco smoking as well as clinical variables. However, a recent study showed that the confounding effects of tobacco smoking may explain in large the association between schizophrenia and caffeine use, if any (Arrojo-Romero et al., 2015). The age at tobacco smoking onset was not taken into account. Future studies should explore if tobacco smoking before SZ onset has different impact of tobacco smoking after SZ onset. It should also be determined if heavy smokers may have different characteristics compared to other SZ smokers. While our study considers participants smoking non-daily or e-cigarette users as non-smokers, they are also exposed to nicotine. The design of the FACE-schizophrenia cohort does not allow taking into account this characteristic. Further study should examine the clinical characteristics associated with this pattern of nicotine exposure in schizophrenia.”

5. Conclusion

The prevalence of current tobacco smoking in French community-dwelling SZ patients is higher than that observed in the general population. Patients with tobacco use present clinical specificities that may involve different physiological pathways, involving at least interactions between cholinergic-nicotinic system and dopaminergic system. The present study has suggested that some therapeutics may improve daily

smoking behavior in SZ smokers, however these preliminary results should be confirmed in longitudinal studies.

Ethical statement

The assessment protocol was approved by the relevant ethical review board (CPP-Ile de France IX, January 18th, 2010).

Funding

This work was funded by AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris), Fondation FondaMental (RTRS Santé Mentale), by the Investissements d'Avenir program managed by the ANR under reference ANR-11-IDEX-0004-02 and ANR-10-COHO-10-01, and by INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale).

Contributors

The authors had full access to all of the data in the study and take the responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Jasmina Mallet drafted the article and made the literature review. Guillaume Fond and Jasmina Mallet performed the statistical analysis. Pr Franck Schürhoff, Pr Dubertret, Pr le Strat and Guillaume Fond contributed to the interpretation of data and critically revised the article. All the authors were involved in the collection and analysis of the data. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

None.

Acknowledgments

We express all our thanks to the nurses, and to the patients who were included in the present study. We thank Hakim Laouamri, and his team (Stéphane Beaufort, Seif Ben Salem, Karmène Souyris, Victor Barteau and Mohamed Laaidi) for the development of the FACE-SZ computer interface, data management, quality control and regulatory aspects.

References

- Addington, J., el-Guebaly, N., Addington, D., Hodgins, D., 1997. Readiness to stop smoking in schizophrenia. *Can. J. Psychiatr. Rev. Can. Psychiatr.* 42, 49–52.
- Agrawal, S., Karan, A., Selvaraj, S., Bhan, N., Subramanian, S.V., Millett, C., 2013. Socio-economic patterning of tobacco use in Indian states. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 17, 1110–1117. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.12.0916>.
- Aguilar, M.C., Gurpegui, M., Diaz, F.J., de Leon, J., 2005. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: naturalistic study of complex interactions. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 186, 215–221. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.186.3.215>.
- Akerman, S.C., Brunette, M.F., Noordsy, D.L., Green, A.I., 2014. Pharmacotherapy of co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Curr. Addict. Rep.* 1, 251–260. <http://dx.doi.org/10.1007/s40429-014-0034-7>.
- Arrojo-Romero, M., Armas Barbazán, C., López-Morínigo, J.D., Ramos-Ríos, R., Gurpegui, M., Martínez-Ortega, J.M., Jurado, D., Diaz, F.J., de Leon, J., 2015. Caffeine consumption in a long-term psychiatric hospital: Tobacco smoking may explain in large part the apparent association between schizophrenia and caffeine use. *Schizophr. Res.* 164, 234–241. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.042>.
- Barnes, T.R., 1989. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br. J. Psychiatry* 154 (5), 672–676.
- Barnes, M., Lawford, B.R., Burton, S.C., Heslop, K.R., Noble, E.P., Hausdorf, K., Young, R.M., 2006. Smoking and schizophrenia: is symptom profile related to smoking and which antipsychotic medication is of benefit in reducing cigarette use? *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 40, 575–580. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1614.2006.01841.x>.
- Berna, F., 2015. Akathisia: prevalence and risk factors in a community-dwelling sample of patients with schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. *Schizophr. Res.* 169 (1–3), 255–261.
- Bédard, A.-M., Maheux, J., Lévesque, D., Samaha, A.-N., 2013. Prior haloperidol, but not olanzapine, exposure augments the pursuit of reward cues: implications for substance abuse in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 39, 692–702. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs077>.

- Bendel, R.B., Afifi, A.A., 1977. Comparison of stopping rules in forward "stepwise" regression. *J. Am. Stat. Assoc.* 72, 46. <http://dx.doi.org/10.2307/2286904>.
- Beratis, S., Katrivanou, A., Gourzis, P., 2001. Factors affecting smoking in schizophrenia. *Compr. Psychiatry* 42, 393–402. <http://dx.doi.org/10.1053/comp.2001.26273>.
- Bursac, Z., Gauss, C.H., Williams, D.K., Hosmer, D.W., 2008. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol. Med.* 3, 17. <http://dx.doi.org/10.1186/1751-0473-3-17>.
- Carbon, M., Hsieh, C.-H., Kane, J.M., Correll, C.U., 2017. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use: a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.16r10832>.
- Church, D.F., Pryor, W.A., 1985. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ. Health Perspect.* 64, 111–126.
- Dalack, G.W., Beck, L., Hill, E., Pomerleau, O.F., Meador-Woodruff, J.H., 1999. Nicotine withdrawal and psychiatric symptoms in cigarette smokers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 21, 195–202. [http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00121-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00121-3).
- De Haan, L., Booij, J., Lavalaye, J., van Amelsvoort, T., Linszen, D., 2006. Occupancy of dopamine D2 receptors by antipsychotic drugs is related to nicotine addiction in young patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 183, 500–505. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-005-0218-x>.
- De Leon, J., Diaz, F.J., 2005. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr. Res.* 76, 135–157. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>.
- Desai, H.D., Seabolt, J., Jam, M.W., 2001. Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 15, 469–494.
- Diehl, A., Reinhard, I., Schmitt, A., Mann, K., Gattaz, W.F., 2009. Does the degree of smoking effect the severity of tardive dyskinesia? A longitudinal clinical trial. *Eur. Psychiatry* 24, 33–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.07.007>.
- DSM-IV-TR, 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. In: DSM Library. American Psychiatric Association.
- D'Souza, D.C., Ahn, K., Bhakta, S., Elander, J., Singh, N., Nadim, H., Jatlow, P., Suckow, R.F., Pittman, B., Ranganathan, M., 2012. Nicotine fails to attenuate ketamine-induced cognitive deficits and negative and positive symptoms in humans: implications for schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 72, 785–794. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.009>.
- El Hage, C., Bédard, A.-M., Samaha, A.-N., 2015. Antipsychotic treatment leading to dopamine supersensitivity persistently alters nucleus accumbens function. *Neuropharmacology* 99, 715–725. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.03.012>.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 2002. SCID I.0.
- Fukui, K., Kobayashi, T., Hayakawa, S., Koga, E., Okazaki, S., Kawashima, Y., Kawakami, F., Fukui, Y., Tani, N., Kato, A., 1995. Smoking habits in chronic schizophrenics. *Arukuru Kenkyu Yakubutsu Izon Jpn. J. Alcohol Stud. Drug Depend* 30, 447–454.
- George, T.P., Vessicchio, J.C., 2002. Treating tobacco addiction in schizophrenia: where do we go from here? *Addiction* 97, 795–796. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00154.x>.
- Glynn, S.M., Sussman, S., 1990. Why patients smoke. *Hosp. Community Psychiatry* 41, 1027–1028.
- Goff, D.C., Henderson, D.C., Amico, E., 1992. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am. J. Psychiatry* 149, 1189–1194. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.149.9.1189>.
- Green, A.I., Burgess, E.S., Dawson, R., Zimmet, S.V., Strous, R.D., 2003. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone. *Schizophr. Res.* 60, 81–85.
- Guignard, R., Beck, F., Wilquin, J.L., Andler, V., Nguyen-Thanh, V., Richard, J.B., Arwidson, P., 2015. La consommation de tabac en France et son évolution: résultats du Baromètre santé 2014. *Bull. Épidémiologie Hebd.* 281–288.
- Gurillo, P., Jauhar, S., Murray, R.M., MacCabe, J.H., 2015. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2, 718–725. [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00152-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00152-2).
- Guy, W.A., 1976. Abnormal involuntary movement scale (AIMS). In: ECDU Assessment Manual for Psychopharmacology. Department of Health Education and Welfare, Washington, DC, pp. 534–537.
- Herrán, A., de Santiago, A., Sandoya, M., Fernández, M.J., Díez-Manrique, J.F., Vázquez-Barquero, J.L., 2000. Determinants of smoking behaviour in outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 41, 373–381.
- Hirasawa-Fujita, M., Bly, M.J., Ellingrod, V.L., Dalack, G.W., Domino, E.F., 2014. Genetic variation of the mu opioid receptor (OPRM1) and dopamine D2 receptor (DRD2) is related to smoking differences in patients with schizophrenia but not bipolar disorder. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses* 1–27. <http://dx.doi.org/10.3371/CSRP.MHMB.061314>.
- Hou, Y.-Z., Xiang, Y.-T., Yan, F., Ungvari, G.S., Dickerson, F., Chiu, H.F.K., Lai, K.Y.C., Lee, E.H.M., Li, W.-Y., Li, W.-X., Zhu, Y.-L., Dixon, L.B., 2011. Cigarette smoking in community-dwelling patients with schizophrenia in China. *J. Psychiatr. Res.* 45, 1551–1556. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.07.011>.
- Janno, S., Holi, M.M., Tuisku, K., Wahlbeck, K., 2005. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol.* 5, 5. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-5-5>.
- Kao, Y.-C., Liu, Y.-P., Cheng, T.-H., Chou, M.-K., 2011. Cigarette smoking in outpatients with chronic schizophrenia in Taiwan: relationships to socio-demographic and clinical characteristics. *Psychiatry Res.* 190, 193–199. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2011.05.016>.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2), 261–276.
- Kelly, C., McCreadie, R.G., 1999. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am. J. Psychiatry* 156, 1751–1757. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.156.11.1751>.
- Kelly, D.L., McMahon, R.P., Wehring, H.J., Liu, F., Mackowick, K.M., Boggs, D.L., Warren, K.R., Feldman, S., Shim, J.-C., Love, R.C., Dixon, L., 2011. Cigarette smoking and mortality risk in people with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37, 832–838. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbp152>.
- Kendler, K.S., Lönn, S.L., Sundquist, J., Sundquist, K., 2015. Smoking and schizophrenia in population cohorts of Swedish women and men: a prospective co-relative control study. *Am. J. Psychiatry* 172, 1092–1100. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010126>.
- Kim, S.H., Han, D.H., Joo, S.Y., Min, K.J., 2010. The effect of dopamine partial agonists on the nicotine dependency in patients with schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol.* 25, 187–190. <http://dx.doi.org/10.1002/hup.1089>.
- Koyanagi, A., Stickley, A., Haro, J.M., 2016. Psychotic symptoms and smoking in 44 countries. *Acta Psychiatr. Scand.* 133, 497–505. <http://dx.doi.org/10.1111/acs.12566>.
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M.X., Woods, S.W., Davis, J.M., 2014. Dose equivalents for second-generation antipsychotics: the minimum effective dose method. *Schizophr. Bull.* 40, 314–316. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbu001>. Published 3 feb 2014.
- Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M.X., Furukawa, T., Cipriani, A., Geddes, J., Davis, J.M., 2015. Dose equivalents for second-generation antipsychotic drugs: the classical mean dose method. *Schizophr. Bull.* 41, 1397–1402. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbv037>.
- Levander, S., Eberhard, J., Lindström, E., 2007. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 27–32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01085.x>.
- Liu, Y., Sun, H., Bao, Y., Li, S., Beveridge, T.J.R., Di, X., Yang, F., Lu, L., 2009. Subjective, cognitive/psychomotor, and physiological effects of aripiprazole in Chinese light and heavy smokers. *Drug Alcohol Depend.* 101, 42–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.10.024>.
- Machielsen, M., Beduin, A.S., Dekker, N., Risk, Genetic, Outcome of Psychosis (GROUP) investigators, Kahn, R.S., Linszen, D.H., van Os, J., Wiersma, D., Bruggeman, R., Cahn, W., de Haan, L., Krabbendam, L., Myin-Germeys, I., 2012. Differences in craving for cannabis between schizophrenia patients using risperidone, olanzapine or clozapine. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 26, 189–195. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881111408957>.
- Manzella, F., Maloney, S.E., Taylor, G.T., 2015. Smoking in schizophrenic patients: a critique of the self-medication hypothesis. *World J. Psychiatry* 5, 35–46. <http://dx.doi.org/10.5498/wjpw.v5.i1.35>.
- Martin, L.F., Kem, W.R., Freedman, R., 2004. Alpha-7 nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology* 174, 54–64. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-003-1750-1>.
- McEvoy, J., Freudenreich, O., McGee, M., Vandezwaag, C., Levin, E., Rose, J., 1995a. Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 37, 550–552. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00365-A](http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223(94)00365-A).
- McEvoy, J.P., Freudenreich, O., Levin, E.D., Rose, J.E., 1995b. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 119, 124–126. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02246063>.
- Menza, M.A., Grossman, N., Horn, M.V., Cody, R., Forman, N., 1991. Smoking and movement disorders in psychiatric patients. *Biol. Psychiatry* 30, 109–115. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90163-G](http://dx.doi.org/10.1016/0006-3223(91)90163-G).
- Mickey, R.M., Greenland, S., 1989. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am. J. Epidemiol.* 129, 125–137.
- Owen, M.J., Sawa, A., Mortensen, P.B., 2016. Schizophrenia. *Lancet Lond. Engl.* 388, 86–97. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6).
- Patkar, A.A., Gopalakrishnan, R., Lundy, A., Leone, F.T., Certa, K.M., Weinstein, S.P., 2002. Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 190, 604–610. <http://dx.doi.org/10.1097/01.NMD.0000030525.40247.B9>.
- Prochaska, J.J., Das, S., Young-Wolf, K.C., 2016. Smoking, mental illness, and public health. *Annu. Rev. Public Health*. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044618>.
- Quik, M., Zhang, D., Perez, X.A., Bordia, T., 2014. Role for the nicotinic cholinergic system in movement disorders; therapeutic implications. *Pharmacol. Ther.* 144, 50–59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.05.004>.
- Samaha, A.-N., 2014. Can antipsychotic treatment contribute to drug addiction in schizophrenia? *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 52, 9–16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.06.008>.
- Schürhoff, F., Fond, G., Berna, F., Bulzacka, E., Vilain, J., Capdevielle, D., Misdrahi, D., Leboyer, M., Llorca, P.-M., FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) collaborators, 2015. A National network of schizophrenia expert centres: an innovative tool to bridge the research-practice gap. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 30, 728–735. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.05.004>.
- Simpson, G.M., Angus, J.W.S., 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand (March)*.
- Tregellas, J.R., Shatti, S., Tanabe, J.L., Martin, L.F., Gibson, L., Wylie, K., Rojas, D.C., 2007. Gray matter volume differences and the effects of smoking on gray matter in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 97, 242–249. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2007.08.019>.

- Uçok, A., Polat, A., Bozkurt, O., Meteris, H., 2004. Cigarette smoking among patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 58, 434–437. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1819.2004.01279.x>.
- Wu, B.-J., Lan, T.-H., 2015. Predictors of smoking reduction outcomes in a sample of 287 patients with schizophrenia spectrum disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-015-0636-7>.
- Zhang, X.Y., Yu, Y.Q., Sun, S., Zhang, X., Li, W., Xiu, M.H., Chen, D.C., Yang, F.D., Zhu, F., Kosten, T.A., Kosten, T.R., 2011. Smoking and tardive dyskinesia in male patients with chronic schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1765–1769. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.06.006>.
- Ziedonis, D.M., Kosten, T.R., Glazer, W.M., Frances, R.J., 1994. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp. Community Psychiatry* 45, 204–206.

Article 3 : Le tabagisme est associé avec certains traitements antipsychotiques, l'agressivité et le trouble lié à l'usage d'alcool dans la schizophrénie

Le travail qui suit est une étude épidémiologique, portant sur des patients souffrant de schizophrénie inclus dans la cohorte FACE-SZ, stratifiés en fonction de leur consommation (ou non) de tabac.

L'article « Mallet et al., **Tobacco smoking is associated with antipsychotic medication, physical aggressiveness and alcohol use disorder in schizophrenia. Results from the FACE-SZ national cohort.** » (*Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018 Feb 2.) publié en anglais est ici résumé en français, puis inséré dans sa version complète en anglais.

- Contexte / Objectif : Le tabagisme est courant dans la schizophrénie et est l'une des principales causes de mortalité prématurée dans ce trouble. On sait peu de choses sur les corrélations cliniques et les traitements associés au tabagisme chez les patients atteints de schizophrénie. Cependant, une meilleure caractérisation de ces patients est nécessaire, dans une approche de soins personnalisée. L'agressivité et les traumatismes infantiles ont été associés au tabagisme dans la population générale, mais cette association n'a jamais été explorée dans la schizophrénie. Notre étude examine certaines caractéristiques cliniques et thérapeutiques du tabagisme dans la schizophrénie.

- Méthodes : 474 patients stabilisés (âge moyen = 32,2, 75,7% de sexe masculin, fumeurs n = 207, 54,6%) ont été consécutivement inclus dans le réseau des Centres d'expertise

Fondamental pour la schizophrénie et évalués avec des échelles validées. Le statut tabagique était auto-déclaré. L'agressivité a été évaluée avec l'auto-questionnaire sur l'agressivité de Buss-Perry et les traumatismes infantiles avec l'auto-questionnaire des traumatismes infantiles CTQ. Tous les traitements ont été pris en compte.

- Résultats : en analyse univariée, le tabagisme était associé à un niveau d'éducation plus faible ($p < 0,01$), un syndrome positif plus fréquent ($p < 0,01$), une agressivité physique plus élevée ($p < 0,001$), une dépendance à l'alcool ($p < 0,001$) et à l'utilisation des antipsychotiques de première génération (FGAs) ($p = 0,018$). Dans un modèle multivarié, le tabagisme restait associé à l'agressivité physique ($p < 0,05$), à la dépendance actuelle à l'alcool ($p < 0,01$) et à l'utilisation de FGA ($p < 0,05$). Aucune association n'a été observée avec les antécédents de traumatismes dans l'enfance, les troubles de l'humeur, les comportements suicidaires, les symptômes psychotiques, le fonctionnement global ou l'observance du traitement.

- Conclusions : Les patients atteints de tabagisme présentent des spécificités cliniques et thérapeutiques, soulevant la question des liens neurobiologiques entre le tabagisme et la schizophrénie. Les patients schizophrènes consommateurs de tabac pourraient représenter un phénotype spécifique, avec des spécificités cliniques et thérapeutiques spécifiques pouvant impliquer des interactions entre le système cholinergique-nicotinique et le système dopaminergique. D'autres études longitudinales sont nécessaires pour confirmer l'efficacité potentielle des antipsychotiques de deuxième génération (AGS) sur l'usage du tabac dans la schizophrénie et pour développer des stratégies efficaces pour arrêter de fumer dans cette population.

- MOTS-CLÉS : Tabagisme, schizophrénie, antipsychotiques, agressivité, traumatismes de l'enfance, dépendance à l'alcool

**Manuscrit : Tobacco smoking is associated with
antipsychotic medication, physical
aggressiveness and alcohol use disorder in
schizophrenia : results from the Face-SZ national
cohort.**

Paru dans la revue *European Archives of Clinical Psychiatry and Neurosciences*



Tobacco smoking is associated with antipsychotic medication, physical aggressiveness, and alcohol use disorder in schizophrenia: results from the FACE-SZ national cohort

J. Mallet^{1,2,3,4,5} · Y. Le Strat^{1,2,3,4,5} · F. Schürhoff^{1,6,7} · N. Mazer^{1,2,3,4,5} · C. Portalier^{1,2,3,4,5} · M. Andrianarisoa^{1,6,7} · B. Aouizerate^{1,9,10,18,19} · F. Berna^{1,11} · L. Brunel^{1,6,7} · D. Capdevielle^{1,12} · I. Chereau^{1,13} · T. D'Amato^{1,14} · J. Dubreucq^{1,15} · C. Faget^{1,8} · F. Gabayet^{1,15} · R. M. Honciuc^{1,13} · C. Lançon^{1,16} · P. M. Llorca^{1,13} · D. Misdrahi^{1,9,10,20} · R. Rey^{1,14} · P. Roux^{1,17} · A. Schandrin^{1,12} · M. Urbach^{1,17} · P. Vidailhet^{1,11} · G. Fond¹ · C. Dubertret^{1,2,3,4,5} · the FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group

Received: 31 October 2017 / Accepted: 24 January 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Tobacco smoking is common in schizophrenia and is one of the main causes of premature mortality in this disorder. Little is known about clinical correlates and treatments associated with tobacco smoking in patients with schizophrenia. Still, a better characterization of these patients is necessary, in a personalized care approach. Aggressiveness and childhood trauma have been associated with tobacco smoking in general population, but this association has never been explored in schizophrenia. Our study examines the clinical and therapeutic characteristics of tobacco smoking in schizophrenia. 474 stabilized patients (mean age = 32.2; 75.7% male gender; smokers $n = 207$, 54.6%) were consecutively included in the network of the FondaMental Expert centers for Schizophrenia and assessed with valid scales. Current tobacco status was self-declared. Aggressiveness was self-reported with Buss–Perry Aggressiveness Questionnaire and Childhood Trauma with Childhood Trauma Questionnaire. Ongoing treatment was reported. In univariate analysis, tobacco smoking was associated with lower education level ($p < 0.01$), positive syndrome ($p < 0.01$), higher physical aggressiveness ($p < 0.001$), alcohol dependence ($p < 0.001$), and First Generation Antipsychotics (FGAs) use ($p = 0.018$). In a multivariate model, tobacco smoking remained associated with physical aggressiveness ($p < 0.05$), current alcohol dependence ($p < 0.01$) and FGA use ($p < 0.05$). No association was observed with childhood trauma history, mood disorder, suicidal behavior, psychotic symptom, global functioning or medication adherence. Patients with tobacco use present clinical and therapeutic specificities, questioning the neurobiological links between tobacco and schizophrenia. They could represent a specific phenotype, with specific clinical and therapeutic specificities that may involve interactions between cholinergic–nicotinic system and dopaminergic system. Further longitudinal studies are needed to confirm the potential efficacy of second generation antipsychotics (SGAs) on tobacco use in schizophrenia and to develop effective strategies for tobacco cessation in this population.

Keywords Tobacco smoking · Schizophrenia · Antipsychotics · Aggressiveness · Childhood trauma · Alcohol dependence

Introduction

Tobacco smoking is common in schizophrenia (SZ) [1]. It is one of the main causes of premature mortality in this disorder [2]. However, despite the high frequency of comorbid

tobacco use in schizophrenia, little is known about clinical correlates or pharmacological treatments associated with tobacco smoking in patients.

Compared to non-SZ smokers, smokers with schizophrenia have been found to have younger age at onset of tobacco smoking, earlier onset of the illness or a higher mean pack year [3]. Studies examining the association of smoking status with positive or negative symptoms in patients with schizophrenia yielded inconsistent results [1, 4, 5]. These discrepancies may be explained by the lack of antipsychotic treatment analyses in studies examining clinical

FACE-SZ Group members are listed in Acknowledgements.

✉ J. Mallet
jasmina.mallet@aphp.fr

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 02 February 2018



characteristics in SZ smokers, whereas certain treatments may have an impact on negative or positive symptoms. Second generation antipsychotic (SGAs) have been suggested to be associated with better improvement of both psychotic symptomatology and nicotine dependence [6, 7]. On the other hand, tobacco smoking may increase or decrease antipsychotic metabolism in an antipsychotic-dependent manner, which may in turn impact treatment response [8, 9]. Tobacco cessation efforts are less effective in schizophrenia patients than in general population, despite research which demonstrates that patients have the same desire to quit smoking [10]. This may result from dysexecutive syndrome, which is characterized by intact initial motivation, but decreased pursuit of goals. The self-medication hypothesis and notion of common vulnerability to addiction are also regularly evoked in discussion of the high rate of tobacco dependence in this population [11]. Finally, there is no clear recommendation concerning the treatment of comorbid tobacco smoking in schizophrenia. Efficiency of common tobacco cessation treatment have showed modest results [12]. On the other hand, the effect of depression and other psychotropic drugs (antidepressants, anxiolytics, and anticholinergics) has curiously been explored in schizophrenia while tobacco smoking has been associated with depression and higher anxiolytic consumption [1, 13]. Overall, SGA could be associated with less tobacco smoking in SZ patients.

Finally, it has been suggested that the vulnerability to schizophrenia and nicotine dependence may share common mechanisms [14], somehow outdating the previous hypothesis that patients with schizophrenia use tobacco smoking as a self-medication [5]. Considering tobacco smoking in the assessment of SZ patient, in a clinical purpose as well as in a research purpose, may open new therapeutic and physiopathological fields in the comprehension of schizophrenia, or at least improve our knowledge of this trouble. First, nicotinic acetylcholine receptors are also involved in the regulation of aggressive behaviors, and associations between tobacco smoking and aggressiveness in non-clinical samples have been largely documented [15, 16]. Despite the well-known problems of aggressive behaviors observed in SZ patients [17], this association has never been explored in schizophrenia to date. Finally, while victimization, including adverse childhood experiences, has been associated with adult current tobacco smoking in the general population [18–20], the question has not been yet addressed in schizophrenia. Still, experiencing childhood trauma affects stress responses among victims [21] and, therefore, increases their subsequent risk for substance abuse [22] and schizophrenia [23].

The objective of the present study was, therefore, to determine (i) the prevalence of tobacco smoking in a large national sample of stabilized French outpatients with schizophrenia and (ii) the clinical and treatment characteristics

associated with current tobacco smoking. We hypothesized that tobacco smoking would be associated with higher aggressiveness and history of childhood trauma. In addition, it was expected that SGA administration would be negatively associated with tobacco smoking.

Methods

Study population

This study employed a cross-sectional design and relied on data collected by the FACE-SZ cohort (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia [24], <http://www.fondation-fondamental.org>). The FACE-SZ cohort is based on a French national network of ten Schizophrenia Expert Centers (Bordeaux, Clermont-Ferrand, Colombes, Créteil, Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Strasbourg, Versailles) created by the French Ministry of Research. Stable patients aged above 16 years were referred by their general practitioner or psychiatrist, who received a detailed evaluation report with suggestions for personalized interventions. Patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder according to DSM-IV-TR [25] criteria were enrolled. All patients included were outpatients, living outside the hospital for more than 1 month at the time of evaluation; institutionalized adults were not included.

Data collected

Patients were interviewed by members of the specialized multidisciplinary team of the Expert Centers. Diagnoses interviews were carried out by two independent psychiatrists according to the structured clinical interview for mental disorders (SCID 1.0) [26]. Information on education level, duration of untreated psychosis, and illness duration (in years) was recorded. Illness duration was defined by the number of years between the first psychotic episode (reported by the patient's referring psychiatrist) and the evaluation at the Expert Center. This duration was confirmed with the use of hospitalization records and family interview. Psychotic and general psychopathology was assessed using positive and negative syndrome scale (PANSS) [27]. Current depressive symptoms were evaluated with the calgary depression scale for schizophrenia (CDRS) [28]. A score ≥ 6 indicates a current depressive episode. Manic symptoms were assessed with Young Mania rating scale [29]. Global functioning was evaluated with global assessment functioning (GAF) and adherence to medication was evaluated with brief adherence rating scale (BARS) [30, 31]. History of suicidal attempt was also self-reported and confirmed in medical files. Alcohol and tobacco consumption, as well as ongoing treatment were systematically recorded.

Current smoking was defined as current daily smoking, because non-daily smoking is rare in patients with schizophrenia [2]. Then, participants were considered as smokers if they smoked at least one cigarette daily. Participants who report no smoking or non-daily smoking were further considered as non-smokers, as were participant with nicotine substitute or using e-cigarette. Pack year was defined by multiplying the number of packs of cigarettes smoked per day by the number of years the person has smoked.

Antipsychotic treatments were classified according to their ATC class. FGAs were defined by ATC class N05AA to AC (phenothiazines), N05AD (butyrophenones), and N05AF (thioxanthenes). SGAs were defined by ATC class N05AH (diazepines, oxazepines, thiazepines, and oxepines) and N05AL (benzamides). All patients were on stable medication for more than 4 weeks and treated by antipsychotics (see Appendix for references of the scales). In addition to antipsychotic treatment, current add-on treatment by antidepressants, mood stabilizers, and benzodiazepines was also recorded. As benzodiazepines may be used punctually (contrary to antidepressants and mood stabilizers), only daily use of benzodiazepines for more than 4 weeks was considered as “benzodiazepine use”. All patients were on stable medication for more than 4 weeks.

Aggressiveness was evaluated with the Buss–Perry aggression questionnaire (BPAQ), a self-report scale that provides a valid and reliable measure of aggression in adult population. The BPAQ has 29 items, subdivided in four factors: physical aggression (nine items), verbal aggression (five items), anger (eight items), and hostility (eight items). Only the physical aggression sub-score was considered, reflecting clearly aggressiveness behavior [32]. Moreover, the four sub-scores of the BPAQ are highly correlated ($p < 10^{-3}$) and thus collinear.

Adverse childhood experience was evaluated with the Childhood Trauma Questionnaire, a 28-item self-report inventory that provides a brief, reliable, and valid screening for childhood maltreatment [33, 34].

Ethical concerns

The study was carried out in accordance with ethical principles for medical research involving humans (WMA, declaration of Helsinki) and all participants gave their written informed consent. The assessment protocol was approved by the relevant ethical review board (CPP-Ile de France IX, January 18th, 2010). All data were collected anonymously.

Statistical analysis

The socio-demographic, clinical, and treatment characteristics were compared between the two groups according to their smoking status. Data were expressed as proportions or

means and standard deviations. Chi-square test and Student's *t* test were used to compare respectively qualitative and quantitative variables, allowing univariate analyses. Multivariate analyses using multiple linear regressions (simultaneous model) were then performed to determine variables potentially associated with the smoking status. The relevant variables to the models were selected from the univariate analysis based on a threshold *p* value ≤ 0.20 . As more traditional levels (such as 0.05) can fail to identify variables known to be important, we chose a *p* value cut-off point of 0.20 for the selection process of variables in a multivariate model [35]. The final model incorporated the standardized β coefficients, which represent a change in the standard deviation of the dependent variable resulting from a change of one standard deviation in the various independent variables. The independent variables with the higher standardized beta coefficients are those with a greater relative effect. Age and sex were forced in the final model as confounding factors. The statistical significance level was set at $p < 0.05$ for a two-sided test. Data were analyzed using the SPSS 15.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL). This study being confirmatory, no correction for multiple assessments was carried out [36].

Results

Characteristics of the sample

Overall, 474 patients with schizophrenia were included in this study (non-smokers, $n = 215$; smokers, $n = 259$). Table 1 shows clinical and socio-demographic characteristics of the sample, as well as ongoing treatments. The majority of the sample ($N = 359$; 75.7%) was men, with a sample mean age of 32.2 ± 9.5 years. Mean age at schizophrenia onset was 21.7 ± 6.2 years and mean illness duration was 10.3 ± 8.1 years; with a mean PANSS total score of 71.5 ± 18.7 . The prevalence of smoking was 54.6%, with a mean age at tobacco onset of 17.2 years ($SD = 3.9$). The mean lifetime tobacco consumption was 7.22 pack year ($SD = 11.1$).

Univariate and multivariate analyses

The results of the univariate analysis are presented in Table 1. In the univariate analyses, tobacco smoking was significantly associated with lower education level (University level) ($p = 0.006$), more positive symptoms ($p = 0.006$), higher scores of physical aggression ($p < 0.001$), and current alcohol dependence ($p < 0.01$). Regarding the antipsychotic treatments, tobacco smoking was associated with FGA use ($p = 0.018$). No associations were observed between tobacco smoking and sex, age of schizophrenia onset, psychotic

Table 1 Socio-demographic, clinical characteristics, and univariate analysis of a sample of 474 patients with schizophrenia as a function of their smoking status

Socio-demographic characteristics	Whole sample (N= 474)		Non-smokers (n=215)		Smokers (n=259)		p
	n	(%)	n	%	n	%	
Sex (male)	359	75.7	152	70.7	207	79.9	0.550
University level	290	61.2	146	67.9	144	55.6	0.006
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	32.2	9.5	32.3	10.2	32.0	8.8	0.719
Age at tobacco onset (years)	17.2	3.9					
Lifetime tobacco consumption (pack year)	7.2	11.1					
Illness characteristics							
Age at onset (years)	21.7	6.2	21.9	7.1	21.6	5.5	0.619
Age at first antipsychotic treatment (years)	22.8	6.3	23.0	6.9	22.5	5.7	0.435
Illness duration (years)	10.3	8.1	10.3	8.8	10.4	7.5	0.888
PANSS total score	71.5	18.7	70.8	17.4	72.1	19.8	0.450
PANSS positive score	14.8	5.5	14.0	5.1	15.4	5.8	0.006
PANSS negative score	21.2	7.2	21.8	7.2	20.8	7.2	0.162
PANSS general psychopathology	35.5	10.1	35.1	9.6	35.9	10.5	0.369
Global assessment of functioning (GAF score)	48.7	12.6	48.7	11.8	48.7	11.8	0.933
BPAQ physical aggression score	19.5	7.53	18.0	7.1	20.8	7.6	<0.001
Childhood trauma (CTQ score)	41.6	11.3	40.5	10.5	42.5	11.8	0.062
	n	%	n	%	n	%	
Current depressive episode (CDSS ≥ 6)	117	15.7	51	23.7	66	25.5	0.604
Continuous schizophrenia (versus episodic)	129	29.8	62	32.1	67	27.9	0.341
History of suicidal behavior	27	5.9	9	4.3	18	7.3	0.174
Current manic episode	21	4.8	9	4.5	12	5.1	
Comorbidities							
Current alcohol dependence ^a	35	7.4	2	0.9	33	12.7	<0.001
Treatment variables							
Second generation antipsychotics (versus first generation)	341	88.8	160	93.0	181	85.4	0.018
Antidepressant	83	21.6	45	21.2	38	22.1	0.837
Benzodiazepine use	117	30.5	50	29.1	67	31.6	0.592
Bad observance (BARS score < 90)	172	38.9	74	37.8	98	39.8	0.656

Mean(SD) mean +/- standard deviation, aOR, significant results (p value < 0.05) in bold; PANSS positive and negative symptoms scale for schizophrenia; CTQ childhood trauma questionnaire; CDSS Calgary depression scale for schizophrenia; BARS brief adherence rating scale

^aAs defined in the structural clinical interview for mental disorders (SCID-1)

symptoms, history of suicide attempts, childhood trauma, global functioning, or treatment adherence.

In multivariate analysis (Table 2), smoking was still associated with FGA use (adjusted $p=0.042$), with higher scores of physical aggressiveness (adjusted $p=0.028$), and with current alcohol dependence (adjusted $p=0.002$).

Discussion

In a large national sample of non-selected stabilized outpatients with schizophrenia, tobacco smoking was independently associated with higher physical aggressiveness level

and alcohol dependence, while SGA administration has been associated with lower tobacco smoking behavior after adjustment for confounding factors. No significant association between tobacco smoking and gender, age of illness onset or psychotic symptomatology, depression, adverse childhood experience, history of suicidal behavior, global functioning, or treatment observance was observed.

The prevalence of current tobacco smoking in the present sample (54.6%) is in line with the previous results [2] and still far higher than in general population in France (around 31% in general population mean aged 40 years, versus 32 in the present study [37]). We found no association of tobacco status with male gender contrary to the general population

Table 2 Factors associated with active tobacco use: multivariate analysis

	Adjusted <i>p</i>	OR	95% IC
Socio-demographic characteristics			
University level	0.180	0.712	0.434–0.1.169
Illness characteristics			
CTQ score	0.633	1.005	0.983–1.028
PANSS, positive score	0.306	1.024	0.979–1.071
BPAQ physical aggression score	0.028	1.040	1.004–0.077
Comorbidities			
Current alcohol dependence ^a	0.002	10.562	2.376–46.962
Treatment variables			
SGAs (versus FGAs)	0.042	0.449	0.207–0.972

OR odd ratio, significant results (*p* value < 0.05) in bold, PANSS positive and negative symptoms scale for schizophrenia, CTQ childhood trauma questionnaire, BPAQ Buss–Perry aggression questionnaire, SGAs second generation antipsychotics, FGAs first generation antipsychotics

^aAs defined in the structural clinical interview for mental disorders (SCID-1)

[37], which may indicate either a gender-shared biological vulnerability to tobacco consumption in schizophrenia or a common vulnerability to tobacco consumption and schizophrenia.

The association between smoking and aggressiveness in our sample might be at least in part explained by the role of nicotine use on behavioral regulation. Nicotine may induce signaling alterations through nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) and may impact both mood dysregulations and hostility (for review, see [16]). The role of nAChRs in the modulation of aggressiveness, agitation or hostility has been largely studied in both pre-clinical and clinical models. Animal models suggest that nicotine can reduce aggressive behavior, potentially by influencing serotonergic transmission. In humans a double-blind, placebo controlled trial of transdermal nicotine in adult smokers with schizophrenia has shown a reduction in agitation in the active arm [38], in favor of self-medication. Studies are contradictory on the effect of nicotine on core symptoms of schizophrenia in human model of psychosis [39] or on social cognition in schizophrenia patients [40]. Overall, these discrepant results may be interpreted as a specific neural action of nicotine against agitation and aggression, independently of the underlying mental disease [16]. In non-clinical participants, nicotine reduced the frequency of anger reports in smokers and non-smokers only in high-hostile individuals, independently of smoking status or gender [41]. Combined with the previous results, the present findings suggest that SZ smokers have a higher “basal” physical aggressiveness levels compared to non-smokers, which is in favor of the

self-medication hypothesis in these patients, at least to counter this aggressiveness. The hypothesis of nicotine withdrawal (that may increase self-reported aggressiveness) is unlikely because patients were allowed to smoke during the 1-day long evaluation.

The prevalence of current alcohol dependence in our sample was evaluated at 7.4%, lower than that observed in the previous findings (12% in a recent meta-analysis [42]), probably because our patients are all well-stabilized outpatients. The significant association between current alcohol dependence and tobacco consumption in schizophrenia is well known. There is neither comprehensive review of the link between alcohol and tobacco consumption in schizophrenia, nor studies examining the prevalence of both disorders in a large sample [43]. This association has been established in general population and published prevalences of smoking in patients with alcohol use disorder typically are around 80% in clinical populations [44]. This high level of comorbidity is explained at least by cross reinforcement, alcohol, and nicotine potentiating each other's rewarding effects. Future studies detailing the reciprocal impact of tobacco and alcohol in schizophrenia would be of interest.

This study is the first to assess self-reported trauma history in schizophrenia patients as a function of their smoking status. We found no association between adverse childhood experience assessed with CTQ and current smoking in schizophrenia, whereas this association has been found in general population [18–20]. We recently reported an association between severe nicotine dependence in schizophrenia patients and self-reported history of childhood trauma [45], independently of depression. However, this association was very mild (OR = 1.03), although significant, in comparison with what is reported in non-SZ smokers [19]. From a biological point of view, experiencing childhood adversity might lead to several long-lasting rearrangements of brain structure, immune system, and to epigenetic modifications. Nicotinic system could be impacted as well.

Other clinical characteristics are also usually associated to tobacco smoking in general population, such as mood disorder and suicidal behavior [15]. Indeed, the previous studies have shown that smokers have significant lower of concentrations of serotonin and its metabolite in several cerebral key structures, raising the question of a significant impact of nicotine on serotonin function and/or a dysfunction of serotonin system that would predispose patients to both smoking and to suicidal acts [15]. However, neither between depressive disorder nor suicide attempts were associated with the current tobacco use in our sample of SZ patients. We could have expected such results, as aggressive and impulsive behaviors are often linked to suicidal behavior. The contrasted findings between SZ patients and non-SZ smokers could be consistent with the hypothesis that the link between tobacco and schizophrenia is somehow driven

by a specific biological shared vulnerability [43, 46]. Further pre-clinical studies are needed to better understand the specificity of the link between nicotine and schizophrenia etiopathogenesis.

From a therapeutic point of view, SGA use was associated with a lower rate of tobacco smoking. The cross-sectional design of our study precludes any inference of causality of this association. Inconsistent results were found on the influence of FGA versus SGA on tobacco consumption in patients with schizophrenia in the literature. On one hand, SGA showed their efficiency in reducing tobacco smoking in several studies (for review, see [7]). More specifically, clozapine has been suggested as an efficient treatment of comorbid tobacco addiction [1, 47]. SGAs share a common mechanism of a weaker dopamine D2 blockade and/or a broader base of pharmacological action than typical antipsychotics [8, 9]. On the contrary, FGAs including Haloperidol, would increase tobacco smoking [48], mostly by sharing a mechanism of potent antagonism of dopamine D2 receptor [8]. SZ smokers have been suggested to have different genetic variations in the dopamine D2 receptor and a specific profile of occupancy of dopamine D2 receptors by antipsychotic drugs [49, 50]. Overall, we confirm the previous findings suggesting that the use of SGA may be associated with lower tobacco consumption in individuals with schizophrenia. Given the potent side effects of FGAs (especially cognitive impairment and neurological side effects) and the results of the present study, their prescription should not be recommended in patients with schizophrenia and tobacco use disorder.

Our results should be interpreted in light of some limitations. First, due to the cross-sectional nature of the study, it is impossible to input any causality. Therefore, prospective studies are needed to replicate these findings in larger samples. Second, our outpatients' sample is not representative of all patients with schizophrenia, particularly because institutionalized, hospitalized, or highly disabled patients (making assessment difficult) were not referred to the Expert Centers. Third, we noticed missing data concerning cannabis use and all cannabis users were also smokers; it has, therefore, not been possible to include cannabis in the final multivariate model. Further studies should study the association between cannabis use and aggressiveness as well as medication. Fourth, it should also be determined if heavy smokers may have different characteristics compared to other SZ smokers. The daily number of smoked cigarette has not been reported and should be evaluated in future studies. As the purpose of this study was to compare smokers and non-smokers, the Fagerstrom questionnaire (only used to evaluate nicotine dependence in smokers) has not been included in the present study. Future studies should include Fagerstrom questionnaire to improve personalized care in SZ smokers. While our study considers participants smoking

non-daily or e-cigarette users as non-smokers, they are also exposed to nicotine. The design of the FACE-schizophrenia cohort does not allow taking into account this characteristic. Further study should examine the clinical characteristics associated with this pattern of nicotine exposure in schizophrenia. Finally, the interrater reliabilities of the four PANSS scales are in the 0.80's [51]. However, no inter-reliability has been specifically calculated for the present study. As the Buss and Perry Questionnaire is a self-reported questionnaire, no inter-reliability coefficient should be calculated.

However, this study also endorses clear strengths. The multicentric network of Expert Centers covers the whole French territory and leads to homogenous groups of patients in terms of clinical severity and exposure to tobacco. One of the strengths of this study is also the use of extensive standardized diagnostic protocols across the centers, including the use of hospital records, interviews with SZ patients, their family and psychiatrists. We can also mention the relatively young age of our sample (mean age 32.3 ± 9.5 years) and the inclusion of a large number of potential confounding factors in multivariate analysis.

In conclusion, tobacco smoking is associated with more self-declared physical aggressiveness and alcohol dependence in SZ smokers after adjustment for confounding factors, while SGA administration is significantly associated with a lower rate of tobacco use. Given the recent findings about the impact of tobacco smoking on the risk of psychosis [46] and the results of the present study, tobacco consumption should be thoroughly assessed and treated in patients with schizophrenia and tobacco consumption. SZ smokers could represent a specific phenotype, with specific clinical and therapeutic specificities that may involve interactions between cholinergic–nicotinic system and dopaminergic system. Further longitudinal studies are needed to determine the potential efficacy of SGA on tobacco use in schizophrenia and to develop effective strategies for tobacco cessation in this population.

Acknowledgements We express all our thanks to the nurses, and to the patients who were included in the present study. We thank Hakim Laouamri, and his team (Stéphane Beaufort, Seif Ben Salem, Karmène Souyris, Victor Barteau and Mohamed Laaidi) for the development of the FACE-SZ computer interface, data management, quality control and regulatory aspects.

FACE-SCZ Group

Andrianarisoa M^{dl}, Aouizerate B^{al}, MD PhD, Bazin N^{kl}, MD PhD, Berna F^{bl}, MD PhD, Blanc O^{cl}, Msc, Brunel L^{dl}, Msc, Bulzacka E^{dl}, Msc, Capdevielle D^{cl}, MD PhD, Chereau-Boudet F^{cl}, MD, Chesnoy-Servanin G^{il}, Msc, Coulon Nathalie^{dl}, Danion Jm^{kl}, MD, D'Amato T^{il}, MD PhD, Deloge A^{el}, MD PhD, Delorme C^{hl}, Msc, Denizot H^{cl}, MD, Dorey JM^{il}, MD, Dubertret C^{il}, MD PhD, Dubreucq J^{hl}, MD, Faget C^{jl}, MD, Fluttaz C^{hl}, Msc, Fond G^l, MD, PhD, Fonteneau S^{kl}, Msc, Gabayet F^{hl}, Msc, Giraud-Baro E^{hl}, MD, Lacelle D^{cl}, Msc, Lançon C^{hl}, MD PhD, Laouamri H^l, Msc, Leboyer M^{dl}, MD PhD, Le Gloahec T^{dl}, Msc, Le Strat Y^{il}, MD PhD, Llorca^{cl} PM, MD PhD, Mallet J^{il}, MD, Metairie E^{jl}, Msc, Misdrabi D^{el}, MD, Offerlin-Meyer I^{hl},

PhD, Passerieux C^{h,l}, MD PhD, Peri P^{h,l}, Msc, Pires S^{c,l}, Msc, Portalier C^{i,l}, Msc, Ramet L^{k,l}, Msc, Rey R^l, MD, Roman C^{h,l}, Msc, Schandrin A^{e,l}, MD, Schürhoff F^{d,l}, MD PhD, Tessier A^{g,l}, Msc, Tronche Am^{c,l}, MD, Urbach M^{k,l}, MD, Vaillant F^l, Msc, Vehier A^l, Msc, Vidailhet Ph^{h,l}, MD PhD, Vilà E^{g,l}, Msc, Yazbek H^{c,l}, PhD, Zinetti-Bertschy A^{h,l}, Msc.

^aCentre Hospitalier Charles Perrens, F-33076 Bordeaux, France; Université de Bordeaux, Inserm, Neurocentre Magendie, Physiopathologie de la Plasticité Neuronale, U862, F-33000 Bordeaux, France

^bHôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Strasbourg, France

^cCMP B, CHU, EA 7280 Faculté de Médecine, Université d'Auvergne, BP 69 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1,

^dINSERM U955, équipe de psychiatrie translationnelle, Créteil, France, Université Paris-Est Créteil, DHU Pe-PSY, Pôle de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires H Mondor, Créteil, France

^eService Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital la Colombière, CHRU Montpellier, Université Montpellier 1, Inserm 1061, Montpellier, France

^fINSERM U1028, CNRS UMR5292, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Equipe PSYR2, Centre Hospitalier Le Vinatier, Pole Est, 95 bd Pinel, BP 30039, 69678 Bron Cedex, France

^gCentre Hospitalier Charles Perrens, F-33076 Bordeaux, France; Université de Bordeaux, CNRS UMR 5287-INCIA

^hCentre Référent de Réhabilitation Psychosociale, CH Alpes Isère, Grenoble, France.

ⁱAP-HP, Department of Psychiatry, Louis Mourier Hospital, Colombes, France ; Inserm U894, France ; Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Faculté de médecine, France.

^jAssistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), pôle universitaire de psychiatrie, Marseille, France.

^kService de psychiatrie d'adulte, Centre Hospitalier de Versailles, Le Chesnay, EA 4047 HANDIRESP, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Versailles, France.

^lFondation Fondamental

Author contribution statement The authors had full access to all of the data in the study and take the responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Dr Jasmina Mallet drafted the article and made the literature review. Dr Guillaume Fond and Dr Jasmina Mallet performed the statistical analysis. Pr Franck Schürhoff, Pr Dubertret, Pr le Strat and Guillaume Fond contributed to the interpretation of data and critically revised the article. All the authors were involved in the collection and analysis of the data. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Funding This work was funded by AP-HP (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris), Fondation FondaMental (RTRS Santé Mentale), by the Investissements d'Avenir program managed by the ANR under reference ANR-11-IDEX-0004-02 and ANR-10-COHO-10-01, and by INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval This study has been approved by the appropriate ethics committee and has, therefore, been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

References

- Mallet J, Le Strat Y, Schürhoff F et al (2017) Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 79:332–339. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.026>
- De Leon J, Diaz FJ (2005) A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 76:135–157. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>
- Goff DC, Henderson DC, Amico E (1992) Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 149:1189–1194. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.9.1189>
- Levander S, Eberhard J, Lindström E (2007) Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 27–32. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01085.x>
- Manzella F, Maloney SE, Taylor GT (2015) Smoking in schizophrenic patients: a critique of the self-medication hypothesis. *World J Psychiatry* 5:35–46. <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i1.35>
- El Hage C, Bédard A-M, Samaha A-N (2015) Antipsychotic treatment leading to dopamine supersensitivity persistently alters nucleus accumbens function. *Neuropharmacology* 99:715–725. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.03.012>
- Matthews AM, Wilson VB, Mitchell SH (2011) The role of antipsychotics in smoking and smoking cessation. *CNS Drugs* 25:299–315. <https://doi.org/10.2165/11588170-000000000-00000>
- Akerman SC, Brunette MF, Noordsy DL, Green AI (2014) Pharmacotherapy of Co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Curr Addict Rep* 1:251–260. <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0034-7>
- Samaha A-N (2014) Can antipsychotic treatment contribute to drug addiction in schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 52:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.06.008>
- Addington J, el-Guebaly N, Addington D, Hodgins D (1997) Readiness to stop smoking in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 42:49–52
- Potvin S, Lungu O, Lipp O et al (2016) Increased ventro-medial prefrontal activations in schizophrenia smokers during cigarette cravings. *Schizophr Res* 173:30–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.011>
- Aubin H-J, Rollema H, Svensson TH, Winterer G (2012) Smoking, quitting, and psychiatric disease: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 36:271–284. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.06.007>
- Fond G, Guillaume S, Artero S et al (2013) Self-reported major depressive symptoms at baseline impact abstinence prognosis in smoking cessation program. A one-year prospective study. *J Affect Disord* 149:418–421. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.066>
- Leonard S, Adler LE, Benhammou K et al (2001) Smoking and mental illness. *Pharmacol Biochem Behav* 70:561–570
- Malone KM, Wateraux C, Haas GL et al (2003) Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 160:773–779. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.773>
- Picciotto MR, Lewis AS, van Schalkwyk GI, Mineur YS (2015) Mood and anxiety regulation by nicotinic acetylcholine receptors: a potential pathway to modulate aggression and related behavioral states. *Neuropharmacology* 96:235–243. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.12.028>
- Fazel S, Gulati G, Linsell L et al (2009) Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 6:e1000120. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000120>

18. Yeoman K, Safranek T, Buss B et al (2013) Adverse childhood experiences and adult smoking. *Nebraska*, 2011. *Prev Chronic Dis* 10:E159. <https://doi.org/10.5888/pcd10.130009>
19. Anda RF, Croft JB, Felitti VJ et al (1999) Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. *JAMA* 282:1652–1658. <https://doi.org/10.1001/jama.282.17.1652>
20. Chassin L, Presson CC, Pitts SC, Sherman SJ (2000) The natural history of cigarette smoking from adolescence to adulthood in a midwestern community sample: multiple trajectories and their psychosocial correlates. *Health Psychol* 19:223–231
21. Kaiser RH, Clegg R, Goer F et al (2017) Childhood stress, grown-up brain networks: corticolimbic correlates of threat-related early life stress and adult stress response. *Psychol Med* 1–13. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002628>
22. Carliner H, Gary D, McLaughlin KA, Keyes KM (2017) Trauma exposure and externalizing disorders in adolescents: results from the national comorbidity survey adolescent supplement. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56:755–764.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.06.006>
23. Varese F, Smeets F, Drukker M et al (2012) Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 38:661–671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
24. Schürhoff F, Fond G, Berna F et al (2015) A National network of schizophrenia expert centres: an innovative tool to bridge the research-practice gap. *Eur Psychiatry* 30:728–735. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.05.004>
25. (2000) DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Lake St. Louis
26. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW (2002) Structural clinical interview for DSM IV-TR Axis I disorder, Research version, Patient Edition with Psychotic Screen (SCID-I/P W/PSY SCREEN). Biometric Research, New York Psychiatric Institute, New York
27. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261–276
28. Bernard D, Lançon C, Auquier P et al (1998) Calgary Depression Scale for Schizophrenia: a study of the validity of a French-language version in a population of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 97:36–41
29. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429–435. <https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429>
30. Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush AJ (2008) The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 100:60–69. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.12.470>
31. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J (1976) The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 33:766–771
32. Buss AH, Perry M (1992) The aggression questionnaire. *J Pers Soc Psychol* 63:452–459
33. Baudin G, Godin O, Lajnef M et al (2016) Differential effects of childhood trauma and cannabis use disorders in patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Res* 175:161–167. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.042>
34. L DP, M LMB Z (2004) Validation of the French version of the CTQ and prevalence of the history of maltreatment. *Sante Ment Que* 29:201–220. <https://doi.org/10.7202/008831ar>
35. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW (2008) Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med* 3:17. <https://doi.org/10.1186/1751-0473-3-17>
36. Bender R, Lange S (2001) Adjusting for multiple testing—when and how? *J Clin Epidemiol* 54:343–349
37. Guignard R, BECK F, WILQUIN JL et al (2015) La consommation de tabac en France et son évolution: résultats du Baromètre santé 2014. *Bull Epidémiol Hebd* (17–18):281–288. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/17-18/2015_17-18_1.html
38. Allen MH, Debanné M, Lazignac C et al (2011) Effect of nicotine replacement therapy on agitation in smokers with schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 168:395–399. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10040569>
39. D'Souza DC, Ahn K, Bhakta S et al (2012) Nicotine fails to attenuate ketamine-induced cognitive deficits and negative and positive symptoms in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 72:785–794. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.009>
40. Drusch K, Lowe A, Fisahn K et al (2013) Effects of nicotine on social cognition, social competence and self-reported stress in schizophrenia patients and healthy controls. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263:519–527. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0377-9>
41. Jamner LD, Shapiro D, Jarvik ME (1999) Nicotine reduces the frequency of anger reports in smokers and nonsmokers with high but not low hostility: an ambulatory study. *Exp Clin Psychopharmacol* 7:454–463
42. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H et al (2009) Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia—a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 120:85–96. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01385.x>
43. De Leon J, Diaz FJ (2012) Genetics of schizophrenia and smoking: an approach to studying their comorbidity based on epidemiological findings. *Hum Genet* 131:877–901. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1122-6>
44. Adams S (2017) Psychopharmacology of tobacco and alcohol comorbidity: a review of current evidence. *Curr Addict Rep* 4:25–34. <https://doi.org/10.1007/s40429-017-0129-z>
45. Rey R, D'Amato T, Boyer L et al (2017) Nicotine dependence is associated with depression and childhood trauma in smokers with schizophrenia: results from the FACE-SZ dataset. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0779-9>
46. Kendler KS, Lönn SL, Sundquist J, Sundquist K (2015) Smoking and Schizophrenia in population cohorts of Swedish women and men: a prospective co-relative control study. *Am J Psychiatry* 172:1092–1100. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010126>
47. McEvoy J, Freudenreich O, McGee M et al (1995) Clozapine decreases smoking in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiat* 37:550–552. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00365-A](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00365-A)
48. McEvoy JP, Freudenreich O, Levin ED, Rose JE (1995) Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 119:124–126. <https://doi.org/10.1007/BF02246063>
49. Hirasawa-Fujita M, Bly MJ, Ellingrod VL et al (2014) Genetic variation of the Mu opioid receptor (OPRM1) and dopamine D2 receptor (DRD2) is related to smoking differences in patients with schizophrenia but not bipolar disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 1–27. <https://doi.org/10.3371/CSRP.MHMB.061314>
50. De Haan L, Booij J, Lavalaye J et al (2006) Occupancy of dopamine D2 receptors by antipsychotic drugs is related to nicotine addiction in young patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 183:500–505. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0218-x>
51. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP (1988) Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res* 23:99–110

Affiliations

J. Mallet^{1,2,3,4,5}  · Y. Le Strat^{1,2,3,4,5} · F. Schürhoff^{1,6,7} · N. Mazer^{1,2,3,4,5} · C. Portalier^{1,2,3,4,5} · M. Andrianarisoa^{1,6,7} · B. Aouizerate^{1,9,10,18,19} · F. Berna^{1,11} · L. Brunel^{1,6,7} · D. Capdevielle^{1,12} · I. Chereau^{1,13} · T. D'Amato^{1,14} · J. Dubreucq^{1,15} · C. Faget^{1,8} · F. Gabayet^{1,15} · R. M. Honciuc^{1,13} · C. Lançon^{1,16} · P. M. Llorca^{1,13} · D. Misdrahi^{1,9,10,20} · R. Rey^{1,14} · P. Roux^{1,17} · A. Schandrin^{1,12} · M. Urbach^{1,17} · P. Vidailhet^{1,11} · G. Fond¹ · C. Dubertret^{1,2,3,4,5} · the FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group

¹ Fondation FondaMental, Créteil, France

² AP-HP, Paris, France

³ Department of Psychiatry, Service de Psychiatrie et d'Addictologie, Hôpital Louis Mourier, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes, France

⁴ Inserm U894, Paris, France

⁵ Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Université Paris Diderot, Paris, France

⁶ INSERM U955, Équipe de Psychiatrie Translationnelle, Créteil, France

⁷ Université Paris-Est Créteil, DHU Pe-PSY, Pôle de Psychiatrie des Hôpitaux Universitaires H Mondor, Créteil, France

⁸ Pôle Psychiatrie Universitaire, CHU Sainte-Marguerite, 13274 Marseille Cedex 09, France

⁹ Centre Hospitalier Charles Perrons, 33076 Bordeaux, France

¹⁰ Université de Bordeaux, Bordeaux, France

¹¹ Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, INSERM U1114, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg, Strasbourg, France

¹² Service Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital la Colombière, CHRU Montpellier, Université Montpellier 1, Inserm 1061, Montpellier, France

¹³ CMP B, CHU, EA 7280 Faculté de Médecine, Université d'Auvergne, BP 69 63003, Clermont-Ferrand Cedex 1, France

¹⁴ INSERM U1028, CNRS UMR5292, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Equipe PSYR2, Centre Hospitalier Le Vinatier, Pole Est, 95 bd Pinel, BP 30039, 69678 Bron Cedex, France

¹⁵ Centre Référent de Réhabilitation Psychosociale, CH Alpes Isère, Grenoble, France

¹⁶ Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Pôle Universitaire de Psychiatrie, Marseille, France

¹⁷ Service de psychiatrie d'adulte, Centre Hospitalier de Versailles, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil, Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Versailles, France

¹⁸ Bordeaux Sleep Clinique, Pellegrin University Hospital, Bordeaux University, USR CNRS 3413 SANPSY, Research Unit, 33000 Bordeaux, France

¹⁹ Inserm, Neurocentre Magendie, Physiopathologie de la Plasticité Neuronale, U862, 33000 Bordeaux, France

²⁰ CNRS UMR 5287-INCIA, Bordeaux, France

Article en préparation : Tabagisme et schizophrénie, impact sur la cognition

Introduction :

Plus d'un patient souffrant de schizophrénie sur deux consomme du tabac (de Leon and Diaz, 2005), ce qui est presque deux fois plus fréquent qu'en population générale française (Guignard et al., 2015). Les patients souffrant de schizophrénie présentent par ailleurs des difficultés au sevrage de la nicotine, malgré une motivation semblable aux autres patients. L'une des hypothèses fréquemment évoquées pour expliquer cette forte association est une tentative d'automédication. En effet, les patients souffrant de schizophrénie présentent des troubles cognitifs fréquents et invalidants, impactant la vie quotidienne et le pronostic de la maladie (Kahn and Keefe, 2013). Or plusieurs études ont montré une amélioration de certains processus cognitifs suite à l'administration de nicotine, notamment l'attention, la mémoire du travail et les fonctions exécutives, que ce soit chez les sujets sains (Heishman et al., 2010) ou avec trouble schizophrénique (Ahlers et al., 2014; Hahn et al., 2013)(Sacco et al., 2005). Les études comparant les patients fumeurs versus non montrent des résultats divergents et concernent de faibles effectifs, ne permettant pas la prise en compte de facteurs confondants (Levander et al., 2007)(Rabin et al., 2009; Wing et al., 2011). Une étude récente n'a par ailleurs montré aucun effet négatif sur la cognition suite au sevrage tabagique dans un échantillon de 26 patients hospitalisés, avec une mesure des tests répétés (Boggs et al., 2018), alors que le sevrage entraînait même une amélioration de la vitesse de traitement chez les patients selon une autre vaste étude de cohorte sur 1094 patients (Vermeulen et al., 2018). Les études sur les patients avec premier épisode psychotique montrent également des résultats contradictoires (Sánchez-Gutiérrez et al., 2018). Par ailleurs, des recherches récentes

questionnent l'hypothèse d'automédication par le tabagisme, suggérant un rôle potentiel du tabac comme facteur précipitant des troubles schizophréniques (Gage and Munafò, 2015; Gurillo et al., 2015; Kendler et al., 2015). Notre objectif est de comparer la cognition (QI et processus cognitifs) des patients en fonction de leur statut tabagique, sur un large échantillon multicentrique de patients souffrant de schizophrénie stabilisés.

Statut tabagique

Le tabagisme actuel était défini comme le tabagisme quotidien actuel car la consommation de tabac non quotidienne est rare chez les patients atteints de schizophrénie (de Leon et Diaz, 2005). Les participants qui déclarent ne pas fumer ou ne pas fumer quotidiennement ont également été considérés comme des non-fumeurs, tout comme les participants ayant un substitut nicotinique ou utilisant la cigarette électronique. Le nombre de paquets/année a été calculé en multipliant le nombre de paquets de cigarettes fumés par jour par le nombre d'années pendant lesquelles la personne a fumé.

Résultats

Les résultats sont présentés en Table 1. Le nombre de patients évalués est de 739 dont n= 403 fumeurs (54.5%). En analyse univariée on observe des différences concernant le sexe masculin, sur-représenté chez les fumeurs, le QI prémorbide selon l'Indice de Barona mais pas la fNart, plus faible chez les fumeurs, la mémoire (rappel à court terme moins performant chez les fumeurs), la culture générale (plus faible chez les fumeurs) et la vitesse de traitement (plus élevée chez les fumeurs). En analyse multivariée, nous avons pris en compte dans le modèle de régression l'âge, la durée d'évolution du trouble, la comorbidité

alcoolodépendante, la consommation de cannabis et le traitement antipsychotique en CPZéquivalents pour analyser les différences obtenues au niveau des processus cognitifs spécifiques. Seuls la vitesse de traitement et le niveau de culture générale différaient alors entre les deux groupes, avec une meilleure vitesse de traitement et une moins bonne culture générale chez les fumeurs.

Table 1 : caractéristiques cliniques et cognitives de patients souffrant de schizophrénie (n=785) en fonction de leur statut tabagique

	Univarié		p	multivarié ExpB	p
	Fumeurs (m,(ET)) N=403	Non fumeurs (m,(ET)) N=336			
Age (années)	32,38 (9,15)	32,47 (10,55)	0,907		
gaf	48,20(12,42)	48,91 (13,21)	0,457		
Durée maladie (années)	10,66 (7,71)	10,88 (8, 86)	0,721		
DUP (années)	1,41 (2,99)	1,54 (3,42)	0,602		
Dosage CPZeq	683,95(696,58)	508,66(475,123)	0,001		
Sexe masculin	315 (78,2%)	233 (69,3%)	0,006		
QI prémorbide (Barona)	99,34(8,54)	101,54(9,51)	0,003		
QI prémorbide (fNart)	103,81(8,72)	104,43 (8,31)	0,363		
QI verbal	85,13(16,11)	82,84 (14,84)	0,061		
Mémoire de travail					
-empan	4,21(1,16)	4,34(1,11)	0,158		
-arithmétique	9,79(4,90)	9,70(5,53)	0,816		
-indice mémoire de travail	86,95(15,95)	85,70 (14,14)	0,309		
Capacités mnésiques					
CVLT rappel libre court terme	8,99(3,35)	9,63(3,58)	0,019	0,945	0,059
CVLT rappel indicé à court terme	9,78(3,03)	10,10(3,36)	0,199		
CVLT rappel libre à long terme	9,54(3,29)	9,96(3,61)	0,127		
CVLT rappel indicé à long terme	9,82(3,20)	10,10(3,57)	0,282		
CVLT reconnaissance	14,34(2,075)	14,57(3,17)	0,284		
CVLT intrusions	5,58(6,29)	4,84(5,63)	0,120		
Tests des portes (A&B)	15,27(4,60)	15,59(4,02)	0,398		
Mémoire sémantique,	14,60(5,62)	15,85(5,84)	0,005	0,936	0,000
Information générale					
Fonctions exécutives et résolution de problèmes					
TMT B(temps)	110,37(67,02)	102,23(57,13)	0,087(U)		
TMT B(erreurs)	0,72(1,30)	0,79(1,62)			
TMT B-A (erreurs)	0,61(1,68)	0,51(1,34)	0,088		
Cvlt persévérations	5,41(5,75)	6,12 (6,24)	0,139		
Raisonneme non verbal (matrices)	16,97(5,52)	16,47(5,27)	0,098(U)		
Raisonnement verbal (similitudes)	18,22(6,03)	18,38 (6,01)	0,618(U)		
Fluence verbale phonémique (total correct)	18,57(7,05)	18,39 (6,52)	0,731		
Fluences verbales phonémiques (règles enfreintes)	0,57(1,07)	0,65(1,05)	0,368		
Test Six éléments (total correct)	789,17(236,05)	816,15(230,941)	0,168		
Test Six éléments (règles enfreintes)					
Test 6 éléments erreur (temps)	1,10(1,12)	0,93(1,02)	0,066		
Test 6 éléments (recours consignes)	0,31(0,77)	0,47(1,13)	0,066		
Attention visuelle et vitesse de traitement					
TMT A (temps)	40,79(18,39)	44,68(22,19)	0,008(testU)	0,989	0,032
TMT A(erreurs)	0,20(0,50)	0,19(0,45)	0,747		
CPT-IP d-prime	2,33(0,71)	2,41(0,65)	0,222		

Complètement d'image (score std)	15,90(5,80)	15,81(5,53)	0,844
----------------------------------	-------------	-------------	-------

DUP : duration of Untreated psychosis (durée de psychose non traitée) ; CPZeq : Chlorpromazine Equivalent antipsychotics medication dosage ; QI= Quotient Intellectuel ; CVLT= California Verbal Learning Test ;TMT = Trail Making Test ; CPT = Continuous Performance Test

m=moyenne ; ET= Ecart Type ; **en gras** :p<0.05

Discussion

Dans cette étude transversale de sujets présentant une schizophrénie bien stabilisée, visant à comparer l'effet du tabagisme sur la cognition, nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les performances cognitives des patients consommateurs de tabac et celles des non fumeurs dans les domaines exécutifs ou mnésiques. De plus, les patients fumeurs ont moins bien performé dans le domaine sémantique que le groupe non fumeur.

Ces résultats ne sont pas en faveur d'une tentative d'automédication des dysfonctionnements exécutifs par la nicotine. Le seul bénéfice pourrait être l'amélioration de la vitesse de traitement (Résultats du Trail Making test, Partie A). Au vu d'autres études plus expérimentales sur les effets de la cigarette ou de la nicotine sur les troubles attentionnels chez les patients, il semble peu probable que ce soit ce seul effet positif qui pousse les patients à continuer la consommation de tabac. Par ailleurs ces résultats sont en contradiction avec ceux d'une étude récente, qui montrait une détérioration de la vitesse de traitement chez les patients fumeurs, avec une autre méthodologie (utilisation de la WAIS uniquement (Vermeulen et al., 2018).

D'un point de vue clinique, peu d'arguments soutiennent l'automédication des effets secondaires thérapeutiques par le tabac (Mallet et al., 2017). On sait par ailleurs que 90% des patients ont débuté le tabac avant le début des troubles. On pourrait donc envisager d'autres explications pour la forte prévalence du tabagisme chez les patients souffrant de schizophrénie. La forte prévalence peut être expliquée par une difficulté à maintenir une

volonté de sevrage, en lien avec un dysfonctionnement exécutif (poursuite des objectifs, planification). Un argument dans cette direction est une étude sur quelques patients qui avait évalué la motivation au sevrage des patients souffrant de schizophrénie. Celle-ci semblait élevée, mais les patients n'arrivaient pas à maintenir leurs objectifs de sevrage (Steinberg et al., 2004). Une autre étude révèle également une mauvaise tolérance physique du sevrage (Tidey et al., 2014). La vulnérabilité partagée entre le comportement tabagique et le trouble schizophrénique est également régulièrement évoquée (Parikh et al., 2016).

Une explication alternative pourrait être que le tabagisme joue un rôle dans la survenue du trouble schizophrénique. Une étude sur de petits effectifs a montré que les anciens fumeurs présentaient moins de troubles cognitifs que les non fumeurs notamment au niveau des processus d'inhibition, questionnant ainsi la possibilité d'un sous-groupe distinct non fumeur de patient au profil cognitif initial plus lourd (Wing et al., 2011). Ces altérations sont susceptibles d'être indépendantes de l'exposition au tabac compte tenu des vérifications historiques et biochimiques du statut de non-fumeur dans cette étude. Les auteurs suggéraient que les patients atteints de schizophrénie qui n'initiaient pas un comportement tabagique peuvent constituer un sous-groupe de patients présentant une altération plus sévère des performances neuropsychologiques. D'autre part, les données récentes de neuroimagerie montrent un effet délétère sur la substance grise corticale préfrontale de la consommation de cigarette chez les patients, corrélée à la durée d'exposition au tabagisme, allant également à l'encontre d'un effet neuroprotecteur ou d'une automédication (Yokoyama et al., 2018). Ces résultats pourraient être en faveur d'une charge neurodéveloppementale plus lourde chez les non fumeurs, expliquant ainsi les résultats contradictoires observés en fonction des études, et donc possiblement d'un sous-type spécifique de la maladie. La nicotine et les composés du tabac pourraient avoir une action directe ou indirecte sur le neurodéveloppement tardif, via des mécanismes inflammatoires notamment ou par hypersensibilisation des récepteurs

dopaminergiques D2 (Novak et al., 2010). Ces effets pourraient précipiter un trouble schizophrénique chez un sujet vulnérable, selon l'hypothèse neurodéveloppementale et multifactorielle des troubles psychiatriques. Cette approche est corroborée par les données récentes sur le rôle possible du tabagisme dans la survenue des troubles, indépendamment de la consommation de cannabis (Gage and Munafò, 2015; Gurillo et al., 2015; Kendler et al., 2015).

Plus globalement, ces données ont aussi des implications pour notre compréhension des effets du tabagisme sur les endophénotypes associés à ce trouble, et suggère que la présence ou l'absence de tabagisme pourrait avoir des implications pronostiques sur la sévérité des déficits neuropsychologiques et éventuellement sur le traitement et la rééducation chez les patients souffrant de schizophrénie (apport des pharmacothérapies de type nicotinique par exemple). Cependant il existe très peu d'études pharmacologiques dans ce domaine incluant des patients fumeurs, notamment pour éviter les effets du sevrage sur les performances cognitives. Une étude chez un petit échantillon de non-fumeurs atteints de schizophrénie montrait que les déficits cognitifs chez ces patients étaient insensibles au traitement par la mécamylamine, antagoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (Sacco et al., 2006). La thérapie nicotinique peut améliorer certains aspects de la performance cognitive chez les non-fumeurs (CPT, SCWT et mémoire épisodique) (Barr et al., 2008; Jubelt et al., 2008). La galantamine, inhibiteur de la cholinestérase (Dyer et al., 2008; Sacco et al., 2008) et le DMXB-A, un agoniste $\alpha 7$ -nAChR partiel, avaient également des effets pro-cognitifs limités chez les non-fumeurs (et non les fumeurs) atteints de schizophrénie (Freedman, 2014; Freedman et al., 2008; Olincy et al., 2006). Les recherches se poursuivent mais ne montre pas d'effet sur la cognition (ou l'arrêt au sevrage) d'autres composants (modulateurs allostériques des $\alpha 7$ -nAChR notamment) chez les patients fumeurs (Perkins et al., 2018).

Notre étude présente des limites. Nous n'avons pas pu stratifier les patients non fumeurs en fonction de leur consommation passée ou non de tabac. Nous ne pouvons donc conclure qu'à une association entre le tabagisme actuel et certaines variables. Cependant le large échantillon de patients, stabilisés, évalués avec des tests standardisés, permet de prendre en compte l'effet de plusieurs variables confondantes sur les résultats, contrairement aux études antérieures. Cette étude étant transversale nous ne pouvons pas tirer de lien de causalité, des études prospectives sont nécessaires. D'autre part, le statut tabagique était autodéclaré dans notre étude. Dans les prochaines études, l'utilisation d'un marqueur type cotinine pourrait être utile. Enfin, il pourrait y avoir un effet du sevrage sur la passation des tests cognitifs. Cependant les patients fumeurs sont libres d'interrompre le bilan cognitif pour fumer s'ils le souhaitent.

En conclusion, les résultats de cette étude sur un grand nombre de patients souffrant de schizophrénie ne suggèrent pas d'association entre le tabagisme et les grandes fonctions cognitives. D'autres études longitudinales ainsi que des études pré-cliniques sont nécessaires pour mieux comprendre le lien entre tabac et cognition dans le trouble schizophrénique. L'hypothèse de l'automédication des patients par le tabac devra être remise en question dans les futures recherches.

3- Tabagisme et phénotype psychotique en population générale

Contexte

Le tabagisme est l'une des principales causes de mortalité prématurée et la principale cause de maladies et de décès évitables (Prochaska et al., 2016). Les personnes atteintes de troubles schizophréniques sont plus susceptibles de fumer que la population générale (Mallet et al., 2017). Il a d'abord été émis l'hypothèse que les personnes souffrant de psychose, y compris la schizophrénie, fument pour soulager leurs symptômes, mais des découvertes récentes remettent en question cette hypothèse d'automédication. Plusieurs études prospectives basées sur la population ont montré que l'usage de cannabis est associé à un risque accru de développer des expériences psychotiques et des troubles psychotiques plus tard dans la vie (Arseneault et al., 2002; Moore et al., 2007). L'intérêt récent pour la consommation de tabac dans l'évaluation des expériences psychotiques a émergé des découvertes récentes qui démêlent les liens entre la schizophrénie et le cannabis. Le lien entre la consommation de cannabis et la schizophrénie dans les études longitudinales pourrait en effet s'expliquer en partie par l'usage simultané de la cigarette (Gage and Munafò, 2015). Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que la cigarette elle-même pourrait être un facteur de risque de schizophrénie indépendant du risque associé à la consommation de cannabis. Le premier cas de psychose induite par la nicotine a été rapporté dans les années 1990 (suite à l'administration de patchs transdermiques à la nicotine) (Foulds and Toone, 1995). Plus récemment, dans une étude prospective de cohorte basée sur l'étude de registres, le tabagisme prédisait la schizophrénie, et cette association n'était pas expliquée par l'apparition du tabagisme pendant la phase prodromique et montrait une relation dose-réponse (Kendler et al., 2015). La consommation quotidienne de tabac était associée prospectivement à un risque accru de psychose et à un âge plus précoce à l'apparition d'une maladie psychotique dans une

méta-analyse (Gurillo et al., 2015). L'existence d'un lien de causalité entre l'usage du tabac et la psychose et la direction de ce lien, le cas échéant, méritent un examen plus approfondi. Les expériences de type psychotique (PLEs) représentent l'expression psychotique subclinique de la psychose et se situeraient sur un continuum avec une maladie psychotique (Shevlin et al., 2017). Elles sont rapportées en milieu non clinique, y compris dans la population générale, avec une prévalence médiane de 7,2% (Linscott and van Os, 2013) et allant de 1% à 17,5% en population générale selon les études (Eaton et al., 1991; van Os et al., 2000). Cela suggère qu'une grande partie de la population peut présenter des symptômes psychotiques sans répondre aux critères d'un trouble psychotique. Néanmoins, les PLE sont associées à un risque accru de troubles mentaux psychotiques ultérieurs (McGrath et al., 2016; Poulton et al., 2000; Werbeloff et al., 2012), même dans les échantillons basés sur la population ne demandant pas d'aide (Kaymaz et al., 2012). Alors que de nombreuses études ont examiné l'association transversale de la consommation de cannabis avec les symptômes psychotiques, certaines études récentes suggèrent que cette association pourrait être liée à la consommation de tabac associée à la consommation de cannabis.

Objectif de l'étude :

Afin de mieux comprendre les liens entre consommation de substances (y compris le tabac et le cannabis) et les PLEs, nous avons examiné l'association entre le tabagisme et les PLE dans un grand échantillon représentatif national basé sur la population américaine, en tenant compte de consommation de cannabis.

Article 4 : consommation de tabac et expériences psychotiques en population générale

Le travail qui suit est une étude épidémiologique en population générale sur les données issues de la NESARC, stratifiés en fonction de leur consommation (ou non) de tabac.

L'article Mallet et al. « **Tobacco smoking and psychotic like experiences in a general population sample** » publié dans le Journal of Clinical Psychiatry est ici résumé en français, puis inséré dans sa version complète en anglais.

Résumé :

- Objectif : Des résultats récents suggèrent une association entre le tabac et les troubles psychotiques, mais on ne sait pas si cette association est médiée par des facteurs de confusion. Afin de mieux comprendre les liens entre tabagisme et des expériences psychotiques (PLEs, Psychosis-Like Experiences), nous avons examiné les données d'un grand échantillon représentatif national basé sur la population américaine.
- Méthode : L'analyse a été menée sur la NESARC, vague 2 (N = 34 653 adultes). Les participants ont été évalués avec l'AUDADIS-4. Vingt-deux PLE précédemment décrits comme des indicateurs observés du phénotype psychotique ont été utilisés.
- Résultats : Il y avait une association significative entre le statut tabagique et 14 des 22 PLE évalués. Ces associations sont restées significatives après ajustement pour les variables sociodémographiques, les troubles liés à l'usage de drogues sur la vie entière et la consommation de cannabis au cours de l'année passée. Alors que 26,33% des non-fumeurs ont déclaré au moins une PLE, cette prévalence était légèrement plus élevée chez les anciens

fumeurs (27,48%) et s'élevait à 39,09% chez les fumeurs actuels. La prévalence des PLEs était plus élevée chez les fumeurs que chez les anciens fumeurs ou les abstinents primaires.

- Conclusion : Dans un large échantillon national représentatif de la population, le statut tabagique était associé à diverses expériences psychotiques. Cette association n'a pas été expliquée seulement par d'autres facteurs de risque connus de ce type d'expériences ou de trouble schizophrénique. Il est nécessaire d'identifier les mécanismes neurobiologiques potentiels par lesquels le tabagisme et les PLEs sont associés.

- MOTS-CLÉS : épidémiologie / enquêtes de population / tabac / prévalence / psychose

Manuscrit: Tobacco smoking and psychotic-like experiences in a general population sample

Paru dans la revue *Journal of Clinical Psychiatry*

It is illegal to post this copyrighted PDF on any website. Tobacco Smoking and Psychotic-Like Experiences in a General Population Sample

Jasmina Mallet, MD^{a,b,c,*}; Nicolas Mazer, MD^{a,b,c}; Caroline Dubertret, MD, PhD^{a,b,c};
and Yann Le Strat, MD, PhD^{a,b,c}

ABSTRACT

Objective: Recent findings suggest an association between tobacco and psychosis, but whether this association is mediated by confounding factors is unknown. Psychosis-like experiences (PLEs) are a subclinical expression of psychosis. To disentangle the association of tobacco with PLEs, we examined data from a large US population-based, nationally representative sample.

Methods: Analysis was conducted on Wave 2 of the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions (N = 34,653 adults, conducted from 2004 to 2005). Participants were assessed with the Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV. Twenty-two PLEs previously described as observed indicators of psychosis were used. Participants were stratified according to their smoking status (never/former/current) for 5 different types of tobacco.

Results: There was a significant association (ie, with 95% CIs for which the lower value was ≥ 1) between smoking status and 14 of the 22 assessed PLEs. These associations remained significant after adjustment for sociodemographic variables (including urbanicity or ethnicity), lifetime drug use disorder, and past-year cannabis use. While 26.33% of nonsmokers reported at least 1 PLE, this prevalence was slightly higher in former smokers (27.48%) and rose as high as 39.09% in current smokers (for current smokers vs lifetime abstainers, adjusted OR = 1.33; 95% CI, 1.23–1.45). All 22 PLEs had higher prevalence in smokers than in former smokers or lifetime abstainers. A total of 8.56% of smokers reported at least 5 PLEs, compared to 3.42% in lifetime abstainers (aOR = 1.56; 95% CI, 1.32–1.84).

Conclusions: In a large population-based, nationally representative sample, smoking status was associated with various PLEs. This association was not explained only by other known risk factors of PLEs or schizophrenia. There is a need to identify the potential neurobiological mechanisms by which smoking and PLEs are associated, for patients and from a public health perspective.

J Clin Psychiatry 2018;79(6):17m11994

To cite: Mallet J, Mazer N, Dubertret C, et al. Tobacco smoking and psychotic-like experiences in a general population sample. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(6):17m11994.

To share: <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11994>

© Copyright 2018 Physicians Postgraduate Press, Inc.

^aAP-HP, Department of Psychiatry, Louis Mourier Hospital, Colombes, France

^bInserm U894, Center of Psychiatry and Neurosciences, Paris, France

^cUniversity Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Faculty of Medicine, Paris, France.

*Corresponding author: Jasmina Mallet, MD, Department of Psychiatry, Louis Mourier Hospital, 178 rue des Renouillers, 92700 Colombes, France (jasmina.mallet@aphp.fr).

Tobacco smoking is one of the main causes of premature mortality and is the primary cause of preventable disease and death.¹ People with psychosis are more likely to smoke than the general population.² It was initially hypothesized that people with psychosis, including schizophrenia, smoke to alleviate their symptoms, but recent findings challenge this self-medication hypothesis. Several prospective population-based studies^{3,4} have found that cannabis use is associated with an increased risk of developing psychotic experiences and psychotic disorders later in life. The recent interest surrounding tobacco consumption in the assertion of psychotic experiences emerged from recent findings disentangling the links between schizophrenia and cannabis. The link between cannabis use and schizophrenia in longitudinal studies could indeed be partly explained by concurrent cigarette use.⁵ Growing evidence suggests that cigarette smoking itself might be a risk factor for schizophrenia that is independent of the risk associated with cannabis use. The first case of psychosis induced by nicotine was reported in the 1990s (following the administration of transdermal nicotine patches).⁶ More recently, in a prospective registry-based cohort study,⁷ tobacco smoking predicted schizophrenia; this association was not explained by tobacco smoking onset during the prodromal period, and it showed a dose-response relationship. Daily tobacco use was prospectively associated with increased risk of psychosis and an earlier age at onset of psychotic illness in a meta-analysis.⁸ Whether a causal link between tobacco use and psychosis exists and what is the direction of this link, if any, warrant further examination.

Psychotic-like experiences (PLEs) represent a subclinical expression of psychosis and would lie on a continuum with psychotic illness.⁹ They are reported in nonclinical settings, including in the general population, with a median lifetime prevalence of 7.2%¹⁰ (range, 1%¹¹ to 17.5%¹²). These findings indicate that a large part of the population may exhibit psychotic symptoms without meeting criteria for psychotic disorder. Nevertheless, PLEs are associated with an increased risk of later psychotic mental disorder,^{13–15} even in non-help-seeking population-based samples.¹⁶

While numerous studies have examined the cross-sectional association of cannabis use with psychotic symptoms, some studies^{5,7} have recently suggested that this association could be driven by tobacco consumption associated with cannabis use. To disentangle the association of substance use (including tobacco and cannabis) with PLEs, we examined the association between tobacco smoking and PLEs in

You are prohibited from making this PDF publicly available.

- Recent studies suggest an association between tobacco and psychosis, but whether this association is mediated by usual confounding factors is unclear.
- The findings of the present study converge toward an association between tobacco use and psychotic-like experiences in the general population after adjustment for usual confounding variables. Longitudinal studies and preclinical studies are needed to confirm the causal role of this association.
- Smoking cessation should be encouraged in all patients, particularly those affected by the broad spectrum of psychosis, to improve both somatic and mental health.

a large US population-based, nationally representative sample, taking into account numerous confounding factors, including cannabis use.

METHODS

Sample

We analyzed cross-sectional data from the second wave of a population-based nationally representative sample, the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC).¹⁷ NESARC Wave 2 is a face-to-face survey of 34,653 adults (response rate, 86.7%), aged 18 years and older from the civilian non-institutionalized population residing in the United States, conducted by the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) from 2004 to 2005. It was designed to be representative of the civilian, non-institutionalized adult population of the United States, including residents of the District of Columbia, Alaska, and Hawaii. Recruitment and informed consent procedures received full ethical review and approval from the US Census Bureau and the Office of Management and Budget. The NESARC oversampled black and Hispanic individuals and young adults. Data were adjusted for oversampling and household- and person-level nonresponse. The weighted data were then further adjusted to represent the civilian population in the United States based on the 2000 Decennial Census.¹⁷ Characteristics of interviewers, training, and field quality control has been described elsewhere.^{17,18}

Diagnostic Interview

Participants were assessed with the NIAAA's Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV (AUDADIS-IV).^{19,20} The AUDADIS-IV is a fully structured, self-report diagnostic interview designed to be administered by clinicians or trained laypersons. It assesses various psychiatric disorders, including substance use disorders, with high reliability in general population samples.^{19,20}

Measures

PLEs. The AUDADIS-IV includes 22 items assessing psychotic symptoms,⁹ selected on the basis of their

conceptual similarity with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) items ($r = .21$). These 22 items encompass the large groupings of positive, negative, mania, disorganization, and depression factors.⁹ For example, "blunted affect" was assessed with the following question: "Have you had trouble expressing your emotions and feelings?"⁹ The symptoms were assessed by trained laypersons, using direct questions in a fully structured interview.

Smoking status. The AUDADIS-IV asks questions separately about the following 5 different types of tobacco: cigarettes, cigars, pipe, snuff, and chewing tobacco. In the present study, participants were considered as current smokers if they used at least 1 type of tobacco in the 12 months prior to the Wave 2 interview. Participants were considered as former smokers if they did not use any type of tobacco in the 12 months prior to the Wave 2 interview, but did use 1 or more types of tobacco before. Participants were considered as lifetime abstainers if they did not use any type of tobacco in their lifetime.

Cannabis and drug/alcohol use disorders. The AUDADIS-IV included an extensive list of symptom questions that separately operationalized DSM-IV criteria for substance use disorders, including lifetime cannabis use disorder and lifetime drug use disorder involving alcohol, sedatives, tranquilizers, opiates (other than heroin or methadone), stimulants, hallucinogens, cocaine (including crack cocaine), and inhalants/solvents. The test-retest reliabilities of AUDADIS-IV alcohol and drug disorder measures were excellent, exceeding $\kappa = 0.74$ for alcohol diagnoses and $\kappa = 0.79$ for drug diagnoses.

Cannabis use characteristics. Respondents were grouped into 4 categories of cannabis use²²: no use in the last 12 months, at least once a year but less than once a month, from once a month or more to twice per week, and from 3 days per week to every day.

Demographic and medical characteristics. We considered sociodemographic characteristics including sex, race/ethnicity, nativity, age, educational level, individual income, marital status, urbanicity, and region of residence. Race/ethnicity categories were white, black, Asian/Native Hawaiian/Pacific Islander, Hispanic/Latino, and American Indian/Alaska Native.

Nativity categories were US born and foreign born. Age at interview categories were 18–29, 30–44, 45–64, and ≥ 65 years. Educational levels were less than high school, high school, and some college or higher. Individual income was classified as \$0–\$19,999, \$20,000–\$34,999, \$35,000–\$69,999, or \$70,000 or greater. Marital status groups were married or common-law; widowed, divorced, or separated; and never married. Urbanicity was classified as rural or urban. Region of residence was classified as Northeast, Midwest, South, or West.

Statistical analyses. Weighted prevalence estimates and standard errors (SEs) were computed using SUDAAN, version 11.0.1 (Research Triangle Park, NC). This software implements a Taylor linearization to adjust SEs of estimates for complex survey sampling design effects including

It is illegal to post this copyrighted PDF on any website.

Table 1. Sociodemographic Characteristics in NESARC 2004–2005 According to Smoking Status^a

Characteristic	Lifetime Abstinens (n = 18,356)		Former Smokers (n = 8,364)		Current Smokers (n = 7,933)		Current Smokers vs Former Smokers, OR (95% CI)	Current Smokers vs Lifetime Abstinens, OR (95% CI)
	%	SE	%	SE	%	SE		
Sex								
Male	39.08	0.48	56.46	0.71	57.96	0.68	[reference]	[reference]
Female	60.92	0.48	43.54	0.71	42.04	0.68	0.94 (0.87–1.02)	0.47 (0.44–0.50)
Race/ethnicity								
White	64.66	1.99	79.35	1.3	75.58	1.10	[reference]	[reference]
Black	12.76	0.81	7.82	0.52	10.71	0.73	1.44 (1.30–1.60)	0.72 (0.64–0.81)
American Indian/Alaska Native	1.68	0.19	1.86	0.19	3.61	0.38	2.04 (1.56–2.67)	1.83 (1.42–2.37)
Asian/Native Hawaiian/Pacific Islander	6.09	0.68	2.47	0.44	2.25	0.38	0.96 (0.69–1.34)	0.32 (0.25–0.40)
Hispanic/Latino	14.81	1.61	8.51	0.87	7.85	0.69	0.97 (0.84–1.11)	0.45 (0.38–0.53)
Nativity								
US born	81.08	1.85	90.16	0.92	92.73	0.75	1.39 (1.22–1.59)	2.97 (2.68–3.30)
Foreign born	18.92	1.85	9.84	0.92	7.27	0.75	[reference]	[reference]
Age, y								
18–29	18.39	0.45	7.20	0.39	21.32	0.60	[reference]	[reference]
30–44	32.77	0.51	20.60	0.58	32.64	0.64	0.54 (0.46–0.62)	0.86 (0.78–0.95)
45–64	31.41	0.42	39.58	0.66	36.33	0.66	0.31 (0.27–0.35)	1.00 (0.91–1.10)
65+	17.43	0.46	32.61	0.68	9.72	0.36	0.10 (0.09–0.12)	0.48 (0.42–0.55)
Education								
Less than high school	5.87	0.39	5.89	0.40	4.57	0.30	[reference]	[reference]
High school	30.46	0.61	36.41	0.81	47.16	0.87	1.67 (1.41–1.98)	1.99 (1.68–2.37)
Some college or higher	63.69	0.78	57.69	0.86	48.28	0.89	1.08 (0.90–1.29)	0.97 (0.81–1.17)
Individual income, \$								
0–19,999	39.66	0.71	35.52	0.74	42.81	0.79	[reference]	[reference]
20,000–34,999	23.21	0.45	24.68	0.62	25.89	0.60	0.87 (0.79–0.96)	1.03 (0.96–1.12)
35,000–69,999	25.34	0.54	27.34	0.66	23.81	0.65	0.72 (0.65–0.80)	0.87 (0.80–0.95)
≥70,000	11.80	0.57	12.46	0.66	7.49	0.46	0.50 (0.43–0.58)	0.59 (0.51–0.68)
Marital status								
Married/common-law married	64.33	0.67	69.84	0.62	56.46	0.72	[reference]	[reference]
Widowed/divorced/separated	16.40	0.35	20.72	0.47	22.20	0.52	1.33 (1.21–1.45)	1.54 (1.42–1.67)
Never married	19.27	0.57	9.44	0.44	21.35	0.70	2.80 (2.49–3.14)	1.23 (1.16–1.38)
Urbanicity								
Urban	83.66	0.58	83.41	0.73	84.06	0.69	[reference]	[reference]
Rural	16.34	0.58	16.59	0.73	15.94	0.69	0.95 (0.86–1.05)	0.97 (0.89–1.06)
Region of residence								
Northeast	17.59	1.32	17.74	1.16	18.20	1.15	[reference]	[reference]
Midwest	18.67	1.20	18.83	1.15	17.72	1.08	0.92 (0.81–1.04)	0.92 (0.80–1.05)
South	38.64	1.59	37.61	1.65	38.87	1.67	1.01 (0.90–1.12)	0.97 (0.87–1.09)
West	25.09	1.01	25.82	1.09	25.21	1.07	0.95 (0.84–1.08)	0.97 (0.85–1.11)

^aNumbers are unweighted; percentages are weighted values. Significant differences are in bold.

Abbreviations: NESARC = National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions, OR = odds ratio.

clustering data. Multivariate logistic regressions were conducted with simultaneous entry of sociodemographics and medical covariates. Adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) are presented to reflect association strength and significance.

RESULTS

Sociodemographic Characteristics According to Smoking Status

Sociodemographic characteristics according to smoking status are presented in Table 1. Current smoking was more common in men than in women compared to lifetime abstaining. Odds of smoking were greater in participants born in the United States than in participants born outside the United States. Odds of smoking decreased with increasing income. The odds of smoking were greater in never married or widowed participants than in those currently married or living with a partner. The association

of smoking status with race/ethnicity or educational level was inconsistent (Table 1).

Relationship Between PLEs and Smoking Status

There was an association between smoking status and 14 of the 22 assessed PLEs (Table 2). These associations remained significant after adjustment for age, sex, race/ethnicity, marital status, educational level, nativity, income, urbanicity, region of residence, lifetime drug use disorder, and cannabis use within the past 12 months (Model 1). As tobacco smoking in the United States is strongly associated with depression and alcohol use, we controlled for these variables in a second, more stringent model (Model 2).

While 26.33% of nonsmokers reported at least 1 PLE, this prevalence was slightly higher in former smokers (27.48%) and rose as high as 39.09% in current smokers. The severity, as reflected by the number of psychotic symptoms, was also different according to smoking status. For example, the frequency of reporting at least 5 psychotic symptoms

You are prohibited from making this PDF publicly available.

For reprints or permissions, contact permissions@psychiatrist.com. ♦ © 2018 Copyright Physicians Postgraduate Press, Inc. J Clin Psychiatry 79:6, November/December 2018 PSYCHIATRIST.COM ■ e3

It is illegal to post this copyrighted PDF on any website

Table 2. Lifetime Prevalence of Psychotic Symptoms According to Tobacco Status^a

Symptom	Lifetime Abstainers (n = 18,356) % (SE)	Former Smokers (n = 8,364) % (SE)	Current Smokers (n = 7,933) % (SE)	Current Smokers vs Lifetime Abstainers (Model 1 ^b) AOR (95% CI)	Current Smokers vs Former Smokers (Model 1 ^b) AOR (95% CI)	Current Smokers vs Lifetime Abstainers (Model 2 ^c) AOR (95% CI)	Current Smokers vs Former Smokers (Model 2 ^c) AOR (95% CI)
Delusions	0.29 (0.04)	0.36 (0.07)	0.72 (0.11)	1.60 (0.88–2.89)	1.55 (0.86–2.77)	1.34 (0.75–2.37)	1.50 (0.83–2.70)
Hallucinations	0.25 (0.05)	0.20 (0.06)	0.61 (0.11)	1.21 (0.64–2.26)	1.95 (1.01–3.76)	1.18 (0.65–2.15)	1.89 (0.98–3.64)
Grandiosity	2.19 (0.14)	3.00 (0.21)	3.85 (0.25)	1.44 (1.14–1.81)	1.09 (0.85–1.39)	1.29 (1.03–1.61)	1.06 (0.83–1.36)
Suspiciousness	2.02 (0.12)	1.99 (0.19)	4.44 (0.29)	1.49 (1.21–1.84)	1.47 (1.14–1.91)	1.29 (1.04–1.59)	1.43 (1.10–1.86)
Unusual thought	0.75 (0.08)	0.74 (0.11)	1.55 (0.15)	1.27 (0.92–1.76)	1.22 (0.82–1.82)	1.19 (0.85–1.65)	1.19 (0.80–1.79)
Blunted affect	4.38 (0.20)	4.37 (0.27)	7.41 (0.34)	1.12 (0.95–1.31)	1.35 (1.14–1.61)	0.98 (0.84–1.16)	1.32 (1.11–1.57)
Emotional withdrawal	2.86 (0.16)	2.72 (0.20)	6.58 (0.33)	1.48 (1.24–1.75)	1.57 (1.29–1.91)	1.29 (1.08–1.53)	1.52 (1.24–1.86)
Poor rapport	4.10 (0.21)	4.54 (0.25)	6.57 (0.34)	0.99 (0.82–1.18)	1.12 (0.94–1.34)	0.88 (0.73–1.05)	1.10 (0.92–1.31)
Passive social withdrawal	1.28 (0.11)	1.48 (0.15)	2.37 (0.23)	1.23 (0.88–1.70)	1.20 (0.84–1.70)	1.14 (0.82–1.59)	1.18 (0.83–1.67)
Motor retardation	4.95 (0.17)	4.57 (0.24)	7.33 (0.35)	1.24 (1.05–1.46)	1.30 (1.09–1.55)	1.12 (0.94–1.33)	1.27 (1.05–1.54)
Disturbance of volition	1.46 (0.11)	1.23 (0.26)	3.58 (0.12)	1.75 (1.35–2.27)	2.08 (1.58–2.72)	1.60 (1.23–2.08)	2.03 (1.53–2.68)
Active social withdrawal	4.06 (0.20)	3.59 (0.24)	5.97 (0.32)	1.13 (0.95–1.34)	1.13 (0.92–1.39)	1.03 (0.86–1.24)	1.10 (0.89–1.36)
Tension/anxiety	5.06 (0.22)	4.78 (0.27)	8.81 (0.39)	1.51 (1.28–1.78)	1.48 (1.26–1.74)	1.37 (1.15–1.64)	1.46 (1.23–1.72)
Guilt	6.41 (0.22)	5.49 (0.29)	11.55 (0.45)	1.41 (1.23–1.61)	1.59 (1.37–1.86)	1.25 (1.08–1.44)	1.61 (1.36–1.91)
Depression	5.81 (0.23)	5.37 (0.28)	10.90 (0.46)	1.42 (1.24–1.63)	1.54 (1.32–1.79)	1.25 (1.07–1.45)	1.53 (1.30–1.81)
Excitement	4.37 (0.21)	3.47 (0.22)	8.24 (0.35)	1.48 (1.28–1.72)	1.60 (1.35–1.89)	1.39 (1.19–1.61)	1.57 (1.32–1.86)
Hostility	5.04 (0.20)	6.08 (0.31)	11.77 (0.45)	1.69 (1.46–1.96)	1.37 (1.18–1.60)	1.50 (1.29–1.75)	1.34 (1.15–1.57)
Uncooperativeness	2.10 (0.13)	2.86 (0.23)	4.70 (0.30)	1.34 (1.08–1.67)	1.20 (0.94–1.52)	1.21 (0.97–1.50)	1.18 (0.92–1.50)
Impulsivity	3.34 (0.16)	4.95 (0.29)	7.73 (0.37)	1.41 (1.20–1.65)	1.20 (1.02–1.42)	1.21 (1.03–1.42)	1.17 (0.99–1.39)
Conceptual disorganization (1) ^d	1.15 (0.10)	1.06 (0.12)	2.00 (0.19)	1.04 (0.75–1.44)	1.27 (0.89–1.82)	0.91 (0.66–1.25)	1.24 (0.87–1.77)
Mannerisms and posturing	0.87 (0.08)	0.96 (0.12)	1.88 (0.18)	1.05 (0.76–1.45)	1.17 (0.81–1.70)	0.97 (0.70–1.34)	1.13 (0.78–1.65)
Conceptual disorganization (2) ^d	0.93 (0.09)	1.09 (0.14)	1.64 (0.16)	0.83 (0.59–1.18)	0.98 (0.68–1.41)	0.77 (0.55–1.06)	0.95 (0.66–1.37)
Exactly 1 of the aforementioned	12.75 (0.30)	13.31 (0.44)	15.43 (0.51)	1.14 (1.03–1.27)	1.12 (0.99–1.27)	1.07 (0.96–1.18)	1.11 (0.98–1.26)
Exactly 2 of the aforementioned	5.34 (0.20)	5.99 (0.30)	6.81 (0.29)	1.13 (0.99–1.30)	1.01 (0.86–1.20)	1.01 (0.87–1.16)	0.99 (0.83–1.17)
Exactly 3 of the aforementioned	4.91 (0.28)	3.06 (0.23)	3.12 (0.17)	1.18 (0.98–1.42)	1.23 (1.00–1.51)	1.06 (0.87–1.29)	1.20 (0.97–1.48)
Exactly 4 of the aforementioned	1.71 (0.12)	1.88 (0.15)	3.28 (0.25)	1.54 (1.17–2.01)	1.41 (1.09–1.82)	1.39 (1.06–1.81)	1.37 (1.07–1.77)
Exactly 5 of the aforementioned	1.19 (0.09)	0.99 (0.13)	2.78 (0.24)	1.81 (1.33–2.46)	1.86 (1.34–2.57)	1.64 (1.19–2.25)	1.79 (1.29–2.51)
At least 1 of the aforementioned	26.33 (0.47)	27.48 (0.63)	39.09 (0.72)	1.33 (1.23–1.45)	1.30 (1.19–1.42)	1.19 (1.09–1.30)	1.29 (1.18–1.42)
At least 2 of the aforementioned	13.58 (0.34)	14.18 (0.45)	23.66 (0.60)	1.37 (1.24–1.52)	1.34 (1.20–1.48)	1.22 (1.09–1.36)	1.33 (1.18–1.49)
At least 3 of the aforementioned	8.24 (0.26)	8.18 (0.33)	16.85 (0.53)	1.46 (1.30–1.65)	1.51 (1.33–1.70)	1.31 (1.16–1.49)	1.51 (1.32–1.72)
At least 4 of the aforementioned	5.12 (0.19)	5.13 (0.27)	11.94 (0.49)	1.58 (1.36–1.83)	1.61 (1.37–1.88)	1.41 (1.21–1.65)	1.60 (1.35–1.89)
At least 5 of the aforementioned	3.42 (0.16)	3.24 (0.39)	8.56 (0.39)	1.56 (1.32–1.84)	1.33 (1.38–2.00)	1.36 (1.14–1.61)	1.63 (1.34–1.98)

^aNumbers are unweighted, percentages are weighted values. Significant differences are in bold.^bModel 1: Adjusted for sex, race/ethnicity, nativity, age, educational level, income, marital status, urbanicity, region of residence, lifetime drug use disorder, and cannabis use frequency within the past 12 months.^cModel 2: Adjusted for sex, race/ethnicity, nativity, age, educational level, income, marital status, urbanicity, region of residence, lifetime drug use disorder, cannabis use frequency within the past 12 months, lifetime alcohol dependence, and lifetime depression.^dConceptual disorganization was evaluated by 2 questions concerning ideas and appearance. Conceptual disorganization (1) was evaluated by the question, "Have people thought you have strange ideas?" while conceptual disorganization (2) was evaluated by the question, "Have people thought you are odd, eccentric, or strange?"

Abbreviation: AOR = adjusted odds ratio.

was similar in nonsmokers (3.42%) and in former smokers (3.24%), while the prevalence rose to 8.56% in current smokers.

All 22 PLEs had higher prevalence in smokers than in former smokers or lifetime abstainers. In Model 1, when current smokers were compared to lifetime abstainers, this association was significant in 12 of 22 tests. When current smokers were compared to former smokers, this association was also significant in 12 of 22 tests.

While smokers and former smokers reported higher odds of PLEs than nonsmokers, this difference was not straightforward when considering each symptom separately. The odds of hallucinations in current smokers were 1.95 times higher than in former smokers (95% CI, 1.01–3.76), but there was no significant difference between current smokers and lifetime abstainers (OR = 1.21; 95% CI, 0.64–2.26). Similarly, the odds of blunted affect were 1.35 times higher in current smokers than in former smokers (95%

CI, 1.14–1.61), but again there was no significant difference between current smokers and lifetime abstainers (OR = 1.12; 95% CI, 0.95–1.31). When Model 1 was compared with Model 2 (which is more stringent), all associations observed in the Model 1 remained significant except for the items "uncooperativeness" and "hallucinations."

No relationship was found between smoking status and delusions, unusual thought, poor rapport, passive social withdrawal, active social withdrawal, conceptual disorganization, or mannerisms and posturing. Associations listed in Table 2 remained significant after correction for multiple testing.

DISCUSSION

We found evidence of a cross-sectional association between daily nicotine consumption and various psychotic symptoms in a large population-based nationally representative sample.

For reprints or permissions, contact permissions@psychiatrist.com. ♦ © 2018 Copyright Physicians Postgraduate Press, Inc. e4 ■ PSYCHIATRIST.COM

J Clin Psychiatry 79:6, November/December 2018

You are prohibited from making this PDF publicly available.

It is illegal to post this copyrighted PDF on any website.

This association was not explained by usual confounding factors, including cannabis consumption, drug use disorder, urbanicity, or ethnicity. We showed a higher proportion of psychotic symptoms in current smokers in comparison to lifetime abstainers as well as former smokers. Current smoking was associated with higher odds of psychotic symptoms, but also with higher number of PLEs. This association remained significant after control for lifetime depression and alcohol use disorder, both of which are frequently associated with tobacco use in the United States.

Family status other than being married was associated with higher likelihood of current smoking. Higher likelihood of current smoking among divorced/widowed/never-married people was already reported in the older US population, probably underpinned by a lack of social support or a lack of incentives to stop smoking.²³

The major finding of the present study is the association between daily nicotine consumption and various psychotic symptoms. Few studies have focused on the links between tobacco consumption and psychotic symptoms. Moreover, other studies have not allowed for distinguishing of different risk factors (use of self-report instrument rather than gold-standard face-to-face interview, absence of measure of cannabis use). In an 18-month longitudinal study assessing self-reported psychotic symptoms in the general population (1,795 participants for the two assessments), tobacco smoking was associated with a higher incidence of psychotic symptoms.²⁴ This association was not replicated in another, independent cohort,²⁵ although cannabis was still involved in a temporal association. The links between psychotic symptoms and smoking have been studied in the World Health Survey,²⁶ showing a strong association. However, symptoms were self-reported, with only 4 items covering the psychotic spectrum. More importantly, the lack of data did not allow taking into account major confounders, including cannabis use. Another study found an association between tobacco and delusional-like experiences (without dose-response effect).²⁷ One study²⁸ has examined the relationship between smoking status and psychotic experiences in the United States, using data from 3 large surveys of the US general population. The assessment of psychotic symptoms consisted of 6 questions. The current smokers had greater odds of reporting a lifetime psychotic experience when compared to never smokers, but this effect disappeared after control for co-occurring disorders (except in Asian Americans), indicating possible biological and non-biological factors subtending this heterogeneity in different ethnic groups.

Overall, our findings are broadly consistent with recent findings suggesting a possible link between nicotine and psychotic symptoms. The design of the study allows adjusting the findings for usual confounding factors (such as cannabis use, ethnicity, and urbanicity).

From a physiopathologic point of view, nicotine may have prodopaminergic effects by fixating on cholinergic/nicotinic receptors of dopaminergic neurons, both inducing "positive" symptoms in the mesolimbic system and decreasing

negative symptoms in the mesocortical system.²⁹ Martin et al³⁰ have suggested that the high level of smoking associated with schizophrenia may be linked to abnormalities in the nicotinic-cholinergic system. These include abnormalities of regulation and expression of receptors, in numbers and functions, as well as alteration of regulation of nicotinic receptors in response to nicotine. The hypothesis of self-medication with tobacco assumes that patients with more psychotic symptoms would smoke to alleviate their symptoms. Actually, smoking often precedes the onset of the disease (from 49% to 90% of the time according to different studies),^{31,32} and quitting smoking is not followed by a symptomatic exacerbation.³³⁻³⁵

Tobacco may be involved in the etiopathogeny of psychosis. Since experiencing PLEs is associated with an increased risk of later psychotic mental disorder, we could speculate a link between our findings and the subsequent risk of developing psychotic disorders, including schizophrenia. We also found a higher proportion of psychotic symptoms in current smokers compared to former smokers, suggesting that smoking cessation decreases the odds of reporting PLEs. In line with a recent study based on the general population of South London,³⁶ this finding may suggest the reversibility of the observed association between smoking and PLEs, at least in some participants and for some (but not all) PLEs. A recent PET study³⁷ found that tobacco smokers have impaired inflammatory functioning compared to nonsmokers and that constituents of tobacco smoke other than nicotine also affect inflammatory process. As many findings converge toward a key role of neuro-inflammation in mental diseases, especially psychosis,³⁸ we could speculate that PLEs are increased in smokers through the action of tobacco on microglia homeostasis at different stages of brain neurodevelopment. Finally, perturbations of nicotinic acetylcholine receptors that regulate critical facets of the brain maturation might be irreversible only during adolescence.³⁹ Overall, different biological explanations could account for part of our findings, and further clinical and preclinical research is needed.

Several limitations should be considered. First, similar to many previous general population-based surveys, homeless, incarcerated, or institutionalized persons were not included. However, data were adjusted to represent the civilian population in the United States based on the 2000 Decennial Census.¹⁷ Moreover, since tobacco smoking and psychosis are more prevalent in these populations,⁴⁰⁻⁴² our results are likely to underestimate the strength of the association between tobacco smoking and PLEs. Second, due to the cross-sectional nature of the study, it is impossible to draw any conclusions on factors involved in tobacco consumption and/or PLEs or to impute any causal link. The design precludes any temporal association between smoking and experiencing PLEs, and while smoking usually precedes PLEs, it is at least possible that some participants with PLEs use tobacco to diminish anxiety. We cannot exclude that subthreshold psychosis precedes smoking. Prospective studies are needed to confirm a potential causal link between

You are prohibited from making this PDF publicly available.

It is illegal to post this copyrighted PDF on any website. tobacco and PLEs. Preclinical study may also be contributive. Third, information on smoking habits was self-reported and was not validated by testing biomarkers, including cotinine blood or urine levels. Thus, possible differential misclassification by sex, ethnicity, and other characteristics cannot be excluded. However, the study sample was large and representative, and the high consent rate provided high precision and external validity to our study results. The large set of social characteristics on which data were collected allowed us to study characteristics that are significantly and independently associated with smoking, after controlling for other closely related variables. Finally, interviews were conducted by lay interviewers. It is therefore possible that clinician-based interviews could have led to different results. However, the reliability (κ) for psychiatric diagnoses ranges

CONCLUSION

In conclusion, in a large population-based, nationally representative sample, daily nicotine consumption was associated with various psychotic symptoms. Further longitudinal study is required to confirm our findings. Tobacco smoking is a potent and modifiable cause of morbidity, but its prevalence is still elevated in people with mental health problems compared with those without them. There is a need to identify the potential neurobiological mechanisms by which smoking and PLEs are associated, for patients and from a public health perspective.

Submitted: October 31, 2017; accepted April 5, 2018.

Published online: October 2, 2018.

Potential conflicts of interest: The authors have no financial or other relationship relevant to the subject of this article.

Funding/support: None.

Acknowledgments: The authors are grateful to the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) for providing the necessary data for this research. This manuscript was prepared using a limited-access data set obtained from the NIAAA and does not reflect the opinions or views of NIAAA or the US government.

Additional information: The original data set for the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) is available from the NIAAA (<http://www.niaaa.nih.gov>).

REFERENCES

- Prochaska JJ, Das S, Young-Wolff KC. Smoking, mental illness, and public health. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:165–185.
- Mallet J, Le Strat Y, Schürhoff F, et al: FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? results from the FACE-Schizophrenia cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;79(pt B):332–339.
- Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002;325(7374):1212–1213.
- Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007;370(9584):319–328.
- Gage SH, Munafo MR. Smoking as a causal risk factor for schizophrenia. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(9):778–779.
- Foulds J, Toone B. A case of nicotine psychosis? *Addiction*. 1995;90(3):435–437.
- Kendler KS, Lönn SL, Sundquist J, et al. Smoking and schizophrenia in population cohorts of Swedish women and men: a prospective co-relative control study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(11):1092–1100.
- Gurillo P, Jauhar S, Murray RM, et al. Does tobacco use cause psychosis? systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(8):718–725.
- Shevlin M, McElroy E, Bental RP, et al. The psychosis continuum: testing a bifactor model of psychosis in a general population sample. *Schizophr Bull*. 2017;43(1):133–141.
- Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med*. 2013;43(6):1133–1149.
- Eaton WW, Romanoski A, Anthony JC, et al. Screening for psychosis in the general population with a self-report interview. *J Nerv Ment Dis*. 1991;179(11):689–693.
- van Os J, Hanssen M, Bijl RV, et al. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr Res*. 2000;45(1–2):11–20.
- Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, et al. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(11):1053–1058.
- Werbeloff N, Drukker M, Dohrenwend BP, et al. Self-reported attenuated psychotic symptoms as forerunners of severe mental disorders later in life. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):467–475.
- McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, et al. The bidirectional associations between psychotic experiences and DSM-IV mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2016;173(10):997–1006.
- Kaymaz N, Drukker M, Lieb R, et al. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? a systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med*. 2012;42(11):2239–2253.
- Grant BF, Dawson DA. Introduction to the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Health Res World*. 2006;29:74–78.
- Grant BF, Kaplan K. *Source and Accuracy Statement for the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)*. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2005.
- Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, et al. The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV (AUDADIS-IV): reliability of alcohol consumption, tobacco use, family history of depression and psychiatric diagnostic modules in a general population sample. *Drug Alcohol Depend*. 2003;71(1):7–16.
- Ruan WJ, Goldstein RB, Chou SP, et al. The Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule-IV (AUDADIS-IV): reliability of new psychiatric diagnostic modules and risk factors in a general population sample. *Drug Alcohol Depend*. 2008;92(1–3):27–36.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276.
- Le Strat Y, Le Foll B. Obesity and cannabis use: results from 2 representative national surveys. *Am J Epidemiol*. 2011;174(8):929–933.
- Watt RG, Heilmann A, Sabbah W, et al. Social relationships and health related behaviors among older US adults. *BMC Public Health*. 2014;14(1):533.
- Wiles NJ, Zammit S, Bebbington P, et al. Self-reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. *Br J Psychiatry*. 2006;188(6):519–526.
- Fergusson DM, Hall W, Boden JM, et al. Rethinking cigarette smoking, cannabis use, and psychosis. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(7):581–582.
- Koyanagi A, Stickley A, Haro JM. Psychotic symptoms and smoking in 44 countries. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(6):497–505.
- Saha S, Scott JG, Varghese D, et al. The association between delusional-like experiences, and tobacco, alcohol or cannabis use: a nationwide population-based survey. *BMC Psychiatry*. 2011;11(1):202.
- Oh HY, Koyanagi A, Singh F, et al. Is smoking tobacco associated with psychotic experiences across racial categories in the United States? findings from the Collaborative Psychiatric Epidemiological Surveys. *Psychiatry Res*. 2016;246:58–61.
- D'Souza DC, Ahn K, Bhakta S, et al. Nicotine fails to attenuate ketamine-induced cognitive deficits and negative and positive symptoms in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2012;72(9):785–794.
- Martin LF, Kem WR, Freedman R. Alpha-7 nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174(1):54–64.
- de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*. 2005;76(2–3):135–157.
- Mallet J, Le Strat Y, Schürhoff F, et al: FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Tobacco smoking is associated with antipsychotic medication,

For reprints or permissions, contact permissions@psychiatrist.com. ♦ © 2018 Copyright Physicians Postgraduate Press, Inc. e6 ■ PSYCHIATRIST.COM J Clin Psychiatry 79:6, November/December 2018

You are prohibited from making this PDF publicly available.

It is illegal to post this copyrighted PDF on any website.

- physical aggressiveness, and alcohol use disorder in schizophrenia: results from the FACE-SZ national cohort [published online ahead of print February 2, 2018]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.
33. Dalack GW, Becks L, Hill E, et al. Nicotine withdrawal and psychiatric symptoms in cigarette smokers with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2):195–202.
 34. Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(5):654–660.
 35. Miyauchi M, Kishida I, Suda A, et al. Long term effects of smoking cessation in hospitalized schizophrenia patients. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):87.
 36. Bhavsar V, Jauhari S, Murray RM, et al. Tobacco smoking is associated with psychotic experiences in the general population of South London. *Psychol Med*. 2018;48(1):123–131.
 37. Brody AL, Hubert R, Enoki R, et al. Effect of cigarette smoking on a marker for neuroinflammation: A [¹¹C]DAA1106 positron emission tomography study. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(8):1630–1639.
 38. Müller N, Weidinger E, Leitner B, et al. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci*. 2015;9:372.
 39. Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, et al. Nicotine and the adolescent brain. *J Physiol*. 2015;593(16):3397–3412.
 40. Brugha T, Singleton N, Meltzer H, et al. Psychosis in the community and in prisons: a report from the British National Survey of psychiatric morbidity. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):774–780.
 41. Folsom D, Jeste DV. Schizophrenia in homeless persons: a systematic review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105(6):404–413.
 42. Fazel S, Khosla V, Doll H, et al. The prevalence of mental disorders among the homeless in western countries: systematic review and meta-regression analysis. *PLoS Med*. 2008;5(12):e225.

Editor's Note: We encourage authors to submit papers for consideration as a part of our Early Career Psychiatrists section. Please contact Erika F. H. Saunders, MD, at esaunders@psychiatrist.com.

You are prohibited from making this PDF publicly available.

3- Approche transdiagnostique du phénotype psychotique au cours du 1^{er} épisode, liens avec certains facteurs environnementaux tardifs

Au cours de ce travail doctoral, j'ai poursuivi mon activité clinique et j'ai travaillé au sein de l'unité Jeunes Adultes du CHU Louis Mourier, qui accueille des patients de 15 à 26 ans. Devant la forte prévalence des expériences psychotiques rapportées par les patients, quel que soit leur diagnostic psychiatrique à postériori, nous avons voulu objectiver ces expériences et leurs corrélats cliniques et socio-démographiques, ainsi que l'importance des facteurs environnementaux.

Le recrutement se poursuit actuellement et les travaux présentés dans cette thèse sont des résultats préliminaires, qui vont faire l'objet d'une communication écrite au Congrès Français de Psychiatrie (Poster, CFP 2018, accepté).

Nous avons également étudié, dans une analyse univariée et de façon exploratoire, certains facteurs environnementaux associés à ces marqueurs du phénotype psychotique. Ce travail est résumé ci-dessous.

Poster Congrès Français de Psychiatrie 2018 : Expériences psychotiques chez 50 patients adolescents hospitalisés pour la 1ère fois : approche trans-diagnostique et prospective avec la PQ16

Mallet J^{1,2}, Guessoum S¹, Brunet F¹, Couturier A¹, Tebeka S¹, Kiesmann E¹, Mazer N¹,
Cardot H¹, Bourgin J¹, Liewig J¹, Le Strat Y¹, Dubertret C¹

¹ Service de Psychiatrie, CHU Louis Mourier, APHP, Colombes ; Université Paris Diderot ;
Inserm U894, Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris (IPNP)

² Neurosciences Paris Seine-IBPS, Labex BioPsy, Inserm UMRS 1130/CNRS UMR8246,
Université Sorbonne, UPMC, Paris

Introduction

Les expériences psychotiques font l'objet de plusieurs travaux récents en population générale (McGrath et al., 2016). Leur évaluation en pratique clinique peut être complexe. Un outil simple et acceptable en population adolescente est l'auto-évaluation par le questionnaire Prodromal Questionnaire PQ16 (Cosgrave et al., 2018; Ising et al., 2012). Ce questionnaire permet d'évaluer un ensemble d'expériences dites « psychotiques » regroupées en plusieurs facteurs : anomalies de perception, désorganisation conceptuelle (symptômes dissociatifs), bizarrerie idéique, persécution, humeur « délirante » et enfin symptomatologie négative.

Nos objectifs étaient d'évaluer la prévalence des différentes expériences psychotiques chez des jeunes patients hospitalisés pour la première fois en psychiatrie, en dehors de tout préjugé diagnostique, et les caractéristiques associées à ces expériences.

Matériel et méthodes

Population : jeunes adultes hospitalisés pour la 1ère fois dans l'unité de jeunes adultes du service de psychiatrie de l'hôpital Louis Mourier, à Colombes, âgés de 16 à 26 ans, sans ATCD psychiatrique. Les patients ne comprenant pas le français, présentant des troubles neurologiques, un retard mental ou présentant un traitement psychiatrique à l'entrée ou déjà hospitalisés auparavant étaient exclus de l'étude.

Intervention : L'évaluation reposait sur l'évaluation des expériences psychotiques et le diagnostic à la sortie d'hospitalisation (codage CIM10), réactualisé par le rappel du psychiatre 6 mois après le début des troubles pour connaître l'évolution diagnostique.

Les expériences psychotiques ont été mesurées à l'aide de la version 16 du questionnaire des Prodromes (PQ-16), qui présente des propriétés psychométriques acceptables tant chez les populations saines que chez les populations à risque élevé (Ising et al., 2012). Il contient 16 items oui / non, ce qui donne un score sur 16. L'intensité des expériences est évaluée de 0 à 4. Le questionnaire évalue les symptômes positifs (hallucinations visuelles et auditives, humeur délirante / perplexité, idées de référence et pensées persécutives), les symptômes négatifs (anxiété sociale excessive, avolition).

Les patients répondaient également aux questionnaires AUDIT, CUDIT et le Fagerström. Plusieurs autres paramètres étaient recueillis : antécédents personnels et familiaux, traitements à l'entrée et à la sortie, lieu de vie et niveau scolaire, prise de toxiques.

Statistiques : Les analyses sont transversales. Des statistiques descriptives (moyenne, écart-type et pourcentage) sont utilisées afin de décrire les prévalences et caractéristiques cliniques. Les tests utilisés sont paramétriques (Chi², t de Student) et non paramétriques

(Fisher (f), Mann-Whitney) en fonction de la taille des échantillons. L'analyse statistique des données a été faite avec le logiciel SPSS 20.0.

Résultats :

Caractéristiques de la population : 50 patients ont été inclus dans l'étude, dont 42% de sexe féminin. L'âge moyen était de 18.6 ans (Ecart type : ET=2.53), avec un niveau d'étude d'environ 11.6 ans après le cours préparatoire (ET=1.69), 38% des patients présentaient des antécédents familiaux psychiatriques au 1er degré, 38% consommaient régulièrement du cannabis (26% présentaient un abus selon la CUDIT), 20% se déclaraient fumeurs de nicotine (6% avec des scores de dépendance au questionnaire Fagerström), et 16% présentaient des consommations d'alcools abusives selon l'AUDIT. Le suivi prospectif des patients a permis de réactualiser les diagnostics à 6 mois et montraient : schizophrénie 28% (n=14), troubles de l'humeur 44% (n=22 dont 3 diagnostiqués trouble bipolaire avec un épisode maniaque initial), troubles anxieux 6% (n= 3), troubles de la personnalité 24% (n=12), épisode psychotique bref 2% (n=1), autres 14% (n=7). Ces diagnostics étaient globalement les mêmes que ceux de sortie, en dehors d'un patient sorti initialement avec le diagnostic d'épisode psychotique bref, qui a finalement reçu le diagnostic de schizophrénie à 6 mois.

Expériences psychotiques : L'évaluation des expériences psychotiques a montré des scores élevés quel que soit le diagnostic de sortie et le diagnostic à 6 mois (figure 1, scores moyens aux items). Tous les items étaient largement représentés (figure 2 : histogramme de distribution).

En particulier, 78% présentaient une avolition, 84% des phénomènes dits d'absorption, 30% des hallucinations gustatives /olfactives, 36% des perceptions de bruits, 56% des phénomènes de déréalisation, 12% de dépersonnalisation, 68% une anxiété sociale, 30% des perceptions

visuelles anormales, 42% un phénomène de diffusion de la pensée, 42% des idées de référence, 74% une sensation d'insertion de pensées, 48% une hypersensibilité aux bruits environnants, 36% des hallucinations acoustico-verbales (voix), 66% des idées de persécution, 50% des perceptions délirantes de présence, et enfin 42% des sensations de transformation corporelle.

Le risque de transition psychotique tel que défini dans la littérature pour la PQ16 était évalué à 92%.

Impact des toxiques :

- *Cannabis* : En analyse univariée, la consommation de cannabis était associée à une augmentation des perceptions délirantes de présence (item 15, humeur « délirante », $p=0.041$).
- *Tabagisme et l'alcool* déclarés n'avaient pas d'impact sur la prévalence des différentes expériences psychotiques.

Caractéristiques selon le genre :

L'avolition était surreprésentée chez les adolescents ($p(\text{fisher})=0.004$). A l'inverse, la dépersonnalisation et le phénomène d'insertion de pensées étaient associés au sexe féminin (respectivement $p(f)=0.033$ et $p=0.027$).

Approche prospective :

- Association avec le traitement de sortie : Une seule expérience psychotique étaient associées avec un traitement de sortie antipsychotique à visée antiproductive : les hallucinations gustatives et olfactives ($p(f)=0.04$). On retrouvait une tendance pour l'hypersensibilité aux bruits environnants, les hallucinations acoustico-verbales et les

perceptions délirantes de présence (respectivement $p(f)=0.07$, $p(f)=0.063$, $p(f)=0.07$). Le risque de transition psychotique selon les critères de la PQ16 n'était pas associé à une probabilité plus élevée d'avoir un traitement antipsychotique à la sortie d'hospitalisation.

- Association des expériences psychotiques avec le diagnostic de schizophrénie à 6 Mois :

Deux expériences étaient associées de façon très significative avec un diagnostic de schizophrénie à 6 mois :

- les hallucinations gustatives/olfactives : 57,1% des futurs patients diagnostiqués atteint d'un trouble schizophrénique présentaient ce phénomène contre 19.4% sans ($p(f)=0.016$)
- Les idées de référence : 78.6% des futurs patients atteint d'un trouble schizophrénique contre 33.3% sans ($p(f)=0.002$)

On notait une tendance pour les phénomènes de diffusion de pensée (64.3% contre 33.3% sans, $p=0.061$), d'hypersensibilité aux bruits (71.6% contre 38.9% sans, $p(f)=0.059$).

Les hallucinations acoustico-verbales n'étaient pas significativement associées au diagnostic de schizophrénie ($p=0.099$, 57.1% contre 27.8% sans) et les idées de persécution étaient fréquentes sans différence significative dans deux groupes SZ et troubles de l'humeur (64.3% chez les patients atteint de schizophrénie à 6 mois versus 66.7% chez les patients souffrant de troubles de l'humeur).

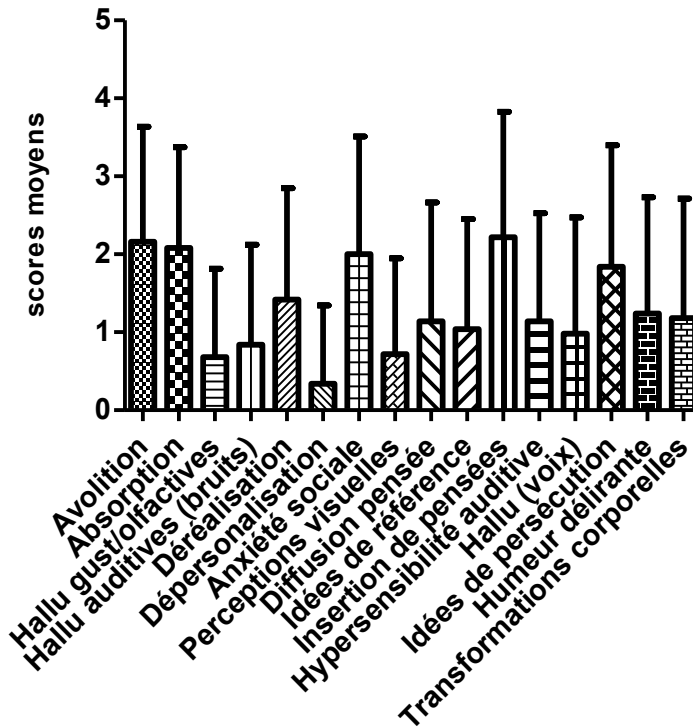


Figure 1 - Scores moyens aux items de la PQ 16 chez 50 adolescents hospitalisés pour un premier épisode psychiatrique

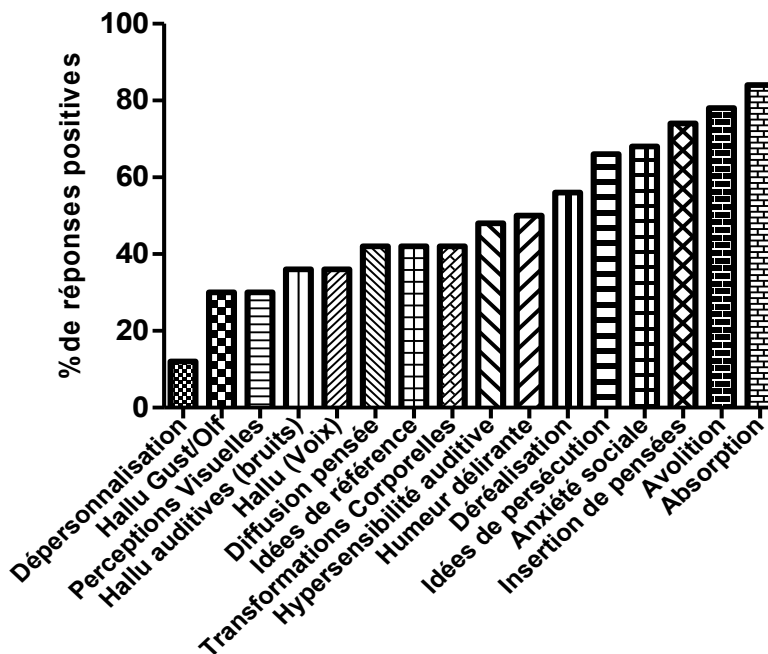


Figure 2 - Distribution des expériences de type psychotiques évaluées avec la PQ 16 chez 50 adolescents hospitalisés pour un premier épisode psychiatrique

Discussion : Nos résultats montrent une fréquence élevée des expériences psychotiques dans une population hospitalisée en psychiatrie pour la première fois, et ceci quel que soit le diagnostic. Peu de symptômes sont spécifiques d'un diagnostic de trouble schizophrénique. Certains facteurs semblent associés à ces expériences, en particulier la consommation de cannabis pour l'item 15 (perception délirante de présence). Seuls 2 items sont clairement associés à la survenue confirmée d'un trouble schizophrénique (hallucinations gustatives /olfactives et idées de référence).

Notre étude présente des limites, notamment la taille de l'échantillon, la population qui est spécifique (prise en charge de premiers épisodes psychiatriques, et donc une prévalence attendue élevée des différentes expériences psychotiques).

Une des forces de cette étude est son caractère prospectif avec la confirmation des diagnostics à plus de 6 mois, et l'accès aux dossiers des patients pour vérifier le dosage des toxiques.

En conclusion, nos résultats corroborent les résultats d'études récentes en population générale et appuient l'importance d'une approche dimensionnelle et trans-nosographique des phénomènes psychotiques, en particulier hallucinatoires.

V – Discussion et Perspectives

1- Discussion

Notre revue de la littérature (Partie 1) nous a amené à nous intéresser plus spécifiquement à l'impact du cannabis et du tabac chez les patients souffrant de schizophrénie, en gardant à l'esprit une approche neurodéveloppementale et multifactorielle.

Notre premier axe de recherche était plus centré sur la recherche de marqueurs neurodéveloppementaux et leur apport dans la compréhension des troubles en termes de trajectoires. Dans le premier travail publié, concernant la caractérisation clinique, cognitive et neurologique des patients avec consommation importante de cannabis avant le début des troubles, nous montrons des résultats qui semblent contre-intuitifs au premier abord. En effet, alors que chez le sujet sain, le cannabis altère la cognition et améliore certains aspects de la motricité, pourrait-il avoir un effet inverse chez les patients souffrant de schizophrénie ? Le THC a été étudié dans des études expérimentales et a en effet montré des actions opposées sur le plan moteur chez les sujets avec trouble schizophrénique (mais non consommateur) versus sans (améliorations de troubles moteurs non retrouvée en population malade, avec à l'inverse apparition de troubles moteurs). Les études expérimentales montrent par ailleurs une détérioration cognitive suite à l'injection de THC, que ce soit chez le sujet sain ou malade (D'Souza et al., 2005, 2004). Dans notre travail, l'apport des signes neurologiques mineurs est important et permet de suggérer que les résultats contradictoires sur l'effet du cannabis chez les patients souffrant de schizophrénie, pourraient être dus à l'hétérogénéité des profils de patients consommateurs ou non : âge de début de la consommation par rapport au début des troubles, quantité consommée, tableau clinique. En se plaçant dans une perspective neurodéveloppementale, nos résultats peuvent impliquer une atteinte moins précoce dans le

sous-groupe de patients consommateurs avant le début des troubles, d'où la présence moindre de signes neurologiques mineurs et de troubles cognitifs. Ces patients présentaient également des spécificités cliniques, que l'on retrouvait dans d'autres travaux, notamment moins de symptômes négatifs. Or les symptômes négatifs sont aussi considérés par certains comme le reflet d'une charge neurodéveloppementale. Ces patients semblaient également présenter une vulnérabilité génétique au trouble psychotique, reflétée par les antécédents familiaux. L'ensemble de ces résultats suggère une vulnérabilité accrue aux effets du cannabis chez ce sous-groupe de patients, possiblement secondaire à la perturbation du rôle des cannabinoïdes endogènes sur le neurodéveloppement tardif.

Notre second travail, très préliminaire, sur l'apport de l'étude de la latéralité mesurée avec l'EHI, comme marqueur neurodéveloppemental, n'est pas en faveur d'un poids important de ce marqueur sur le phénotype cognitif, que ce soit dans le trouble schizophrénique ou dans le trouble bipolaire. L'étude des caractéristiques cliniques montre une symptomatologie plus sévère chez les patients mal latéralisés ou avec latéralité atypique souffrant de trouble schizophrénique, mais pas chez les patients souffrant de trouble bipolaire. Cependant, on retrouve une prévalence élevée de mauvaise latéralisation chez les patients souffrant de schizophrénie, et une prévalence élevée également de latéralité atypique chez ces patients. Ces premiers résultats sont en faveur d'un poids neurodéveloppemental plus élevé chez les patients souffrant de schizophrénie, par rapport aux patients souffrant de trouble bipolaire. L'étude préliminaire des patients souffrant de trouble bipolaire de type 1 ne montre en effet pas d'anomalie plus marquée concernant la latéralisation. Ces résultats très préliminaires doivent être complétés par des approches multivariées. Une des limites de cette étude est que nous considérons que la latéralité reflète la latéralisation cérébrale, ce qui est une approximation. Nous n'avons à notre disposition que deux marqueurs d'asymétrie fonctionnelle, si celle-ci est le reflet de l'asymétrie anatomique cérébrale : le langage et la

latéralité (et principalement la manualité). La latéralité est bien le moyen le plus simple d'inférer l'asymétrie anatomique, mais il n'y a pas de correspondance stricte entre ces deux entités, et nous n'avons pas de données d'imagerie cérébrale pour cette cohorte de patients.

Dans notre deuxième axe de recherche, nous apportons de nouvelles données sur l'impact du tabagisme en population clinique souffrant de schizophrénie et en population générale.

Dans le premier article que nous présentons, nous montrons des résultats intéressants sur le profil clinique et thérapeutique des patients. Nous montrons notamment que certains traitements pharmacologiques sont associés avec le comportement non tabagique, qu'il s'agisse des anticholinergiques ou certains SGA (aripiprazole et clozapine). Ces résultats suggèrent des interactions spécifiques entre la nicotine, les anticholinergiques et les systèmes cholinergiques nicotiniques et dopaminergiques chez ces patients. Certaines études montrent des variations génétiques au sein du récepteur dopaminergique D2 chez les patients fumeurs, ainsi qu'un profil spécifique d'occupation par les antipsychotiques. Les SGA ayant un profil de fixation plus faible au récepteur D2, ou ayant un profil d'action étendu à d'autres types de récepteurs pourraient être associés à une diminution du comportement tabagique. L'action bénéfique de l'aripiprazole a également été suggérée dans certaines addictions du fait de son action d'agoniste partiel sur le système dopaminergique et donc potentiellement un effet bénéfique sur le système de la récompense (potentiellement altéré chez les patients souffrant de schizophrénie). La clozapine a montré également des effets intéressants dans plusieurs études longitudinales. D'un point de vue clinique, le tabagisme était associé à plus de symptômes positifs, moins de symptômes négatifs. Une de nos explications, parmi d'autres, est le possible impact neurodéveloppemental du tabagisme à l'adolescence chez des patients ayant une charge développementale moins lourde (impact authentifié par des études d'imagerie cérébrale chez les patients). En revanche, le niveau scolaire plus bas chez les patients fumeurs, retrouvé également en population générale occidentale (mais pas

indienne(Agrawal et al., 2013)), semble plus associé au comportement tabagique qu'à un possible marqueur de maladie plus « neurodéveloppementale ». Enfin, à l'encontre de l'hypothèse d'automédication des effets secondaires chez les fumeurs, aucune différence significative n'a été observée pour les symptômes extra-pyramidaux, l'akathisie, les dyskinésies tardives ; nous avons même retrouvé une tendance en faveur de plus d'akathisie chez les fumeurs, en ligne avec ce qui a pu être observé dans d'autres études sur de plus petits échantillons.

Le deuxième article concerne également l'impact du tabagisme actif chez les patients souffrant de schizophrénie. Dans cet article nous explorons des dimensions fréquemment associées au tabagisme en population générale mais peu ou pas encore étudiées chez les patients souffrant de schizophrénie : humeur dépressive, agressivité, conduites suicidaires, et traumatismes infantiles. La population de patients est la même que celle du précédent article, avec une centaine de patients inclus en plus, ce qui peut expliquer quelques résultats divergents sur le plan clinique. Nos résultats montrent bien une association avec l'hétéro-agressivité, ce qui était attendu (comme dans la population générale, probablement en lien avec le rôle du système cholinergique dans l'hostilité), mais pas de lien avec les antécédents de traumatismes infantiles, l'humeur dépressive ou les conduites suicidaires. Dans cet échantillon plus large, nous ne retrouvons pas de lien entre genre et tabagisme chez ces patients, à l'inverse de la population générale, ce qui suggère une spécificité du lien entre tabac et trouble schizophrénique. L'absence d'association avec les traumatismes infantiles est surprenante, mais le trauma semble associé à la dépendance nicotinique plus qu'au comportement tabagique selon d'autres travaux réalisés sur cet échantillon de patients. Elle peut également être le reflet d'une vulnérabilité commune au comportement tabagique et à la schizophrénie, indépendamment des facteurs environnementaux traumatiques ou stressants antérieurs. De la même façon, on ne retrouve pas les liens entre tabagisme et troubles

dépressifs ou conduites suicidaires, contrairement à ce qui aurait pu être attendu. Les caractéristiques thérapeutiques des patients fumeurs corroborent notre étude précédente, en soulignant un possible avantage de l'utilisation des SGA.

Au final, ces deux études publiées étant transversales on ne peut toutefois pas conclure à un lien de causalité entre les différents paramètres étudiés et le tabagisme. Elles soulignent toutefois une prévalence encore très élevée du tabagisme chez les patients souffrant de trouble schizophrénique et suggèrent une spécificité du lien entre tabagisme et trouble schizophrénique, possiblement sous-tendues par des interactions entre systèmes cholinergique-nicotinique et dopaminergique.

Ces données n'appuyant pas l'hypothèse d'automédication sur les effets secondaires par le tabagisme, nous nous sommes intéressés à la dimension cognitive, source de plainte récurrente et de handicap chez le patient. Dans une étude préliminaire, nous avons utilisé les données cognitives de plus de 700 patients, et nous grâce à ces données, nous n'apportons pas d'argument fort pour une automédication des troubles cognitifs des patients par le tabagisme.

Enfin, pour mieux appréhender un effet possible du tabagisme sur le phénotype psychotique au sens large, nous avons réalisé une étude épidémiologique sur une vaste base de données, représentative de la population générale américaine. L'étude des expériences de type psychotique, expression subclinique de la psychose, est intéressante car ces expériences sont liées à un risque ultérieur de développer un trouble psychotique, incluant la schizophrénie. Ces expériences sont assez fréquentes en population générale. Notre étude, en comparaison d'études précédentes, a permis de prendre en compte plusieurs facteurs confondants, et plus particulièrement la consommation de cannabis. Nous montrons que le tabagisme est associé à plusieurs expériences de type psychotique, et à un risque plus élevé d'en présenter plusieurs. Les anciens fumeurs rapportant moins ce type d'expériences que les fumeurs, ceci suggère une réversibilité (au moins pour certaines), possiblement en lien avec l'effet inflammatoire et

neurotoxique des composants de la cigarette. Ces effets sur le cerveau dépendent probablement du stade neurodéveloppemental au moment de l'exposition prolongée et/ou intense.

Au final, les quatre études de notre deuxième axe de recherche nous amènent à des conclusions intéressantes, et remettent largement en question le concept d'automédication chez les patients fumeurs, mais ne permettent pas de conclure sur un lien causal entre tabagisme et trouble schizophrénique. Des études longitudinales et pré-cliniques sont nécessaires. C'est ce qui a motivé une approche pré-clinique, qui est exposée dans les perspectives de ce travail.

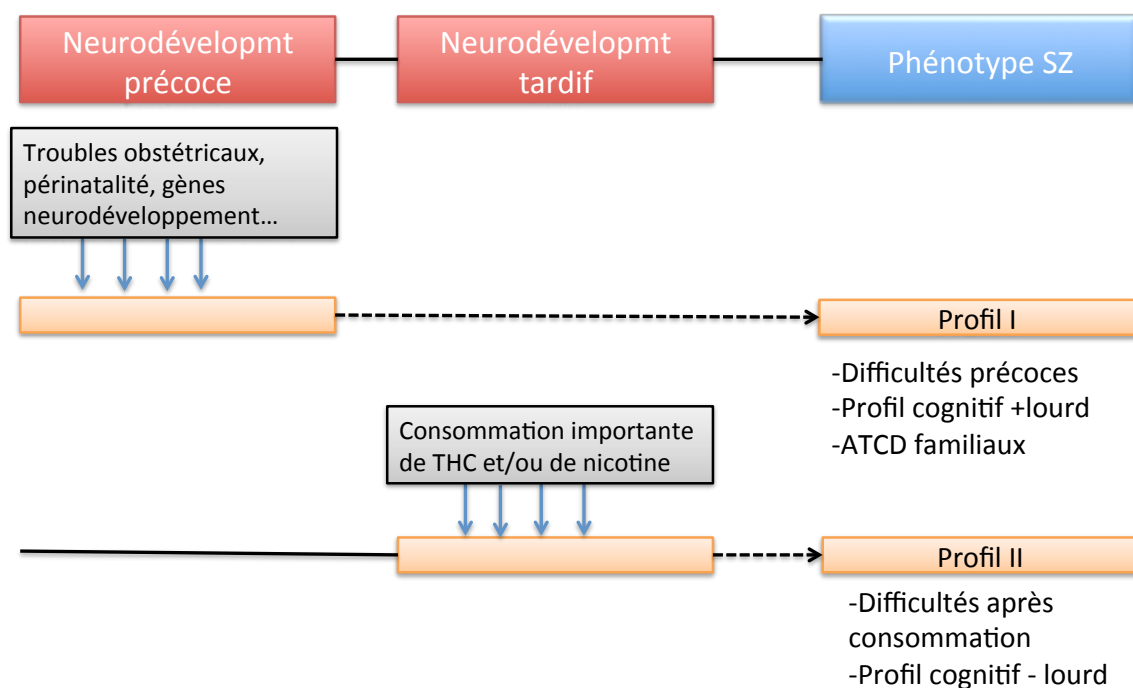


Figure 3 - Synthèse clinique de nos hypothèses de travail sur les profils trajectoriels de patients souffrant de troubles schizophréniques

Enfin dans notre dernier axe de recherche, le moins développé, car encore très préliminaire, nous nous intéressons à la population des adolescents et jeunes adultes présentant un premier épisode psychiatrique, ce qui permet une approche transdiagnostique. La confirmation du diagnostic à 6 mois a permis d'éviter le flou diagnostique qui accompagne les premiers épisodes psychiatriques, et également d'avoir une approche originale des expériences de type psychotiques, évaluées avec des auto-questionnaires, chez les jeunes adultes. On constate que tous les patients présentent des phénomènes de ce type, en particulier les phénomènes dits « d'absorption » (84% dans notre échantillon). Ce phénomène correspond au sentiment d'être absorbé par quelque chose qui accapare l'attention, au phénomène de « déjà-vu » lors d'une expérience de vie (décrit par Emile Boirac à la fin du 19^e siècle). Ce sentiment d'étrangeté et d'irréalité est relativement fréquent en population générale (environ 50 à 70%). Kraepelin nommait ce phénomène la « contrefaçon de la mémoire » (*Erinnerungsfälschung*, 1887), Bergson parlait de « souvenir du présent » (1908) et enfin Jasper d' « illusion de familiarité » (1954). L'ensemble de ces descriptions historiques correspondent bien sur le plan phénoménologique à une perte de rapport avec la réalité (phénomène psychotique), qui serait d'autant plus fréquente dans les périodes prodromales et initiales des troubles psychiatriques, indépendamment de l'évolution ultérieure, et possiblement sous-tendue par un dysfonctionnement du système limbique au niveau hippocampal. Plusieurs explications pour expliquer ce phénomène ont été avancées, certaines issues du domaine des neurosciences cognitives, d'autres des neurosciences affectives, ou encore issues des approches psychodynamiques. Les autres expériences fréquentes sont plus ou moins attendues (avolition, insertion de pensées...). Toutes les expériences explorées dans le questionnaire PQ16 sont représentées dans nos différents sous-groupes (trouble schizophrénique, trouble de l'humeur, et autres diagnostics), mais deux expériences sont associées au diagnostic de schizophrénie : les idées de références et les hallucinations gustatives/olfactives. Cela

confirme que les hallucinations intra-psychiques et auditives pourraient être plus fréquentes qu'on le pense dans la pratique clinique, et finalement peu discriminante d'un diagnostic a posteriori. Enfin, dans la lignée de nos précédentes recherches, nous avons cherché si un facteur environnemental de type toxique pouvait être associé à certains phénomènes psychotiques et nous retrouvons seulement un impact de la consommation de cannabis (sur la perception délirante de présence). Ce travail préliminaire présente de nombreuses limites, dont la taille de l'échantillon, et nous poursuivons actuellement le recrutement. Il présente cependant l'avantage d'avoir accès à une population de patients jeunes, sans traitement antérieur et dans une phase initiale des troubles.

2- Perspectives

2 .1 Projet CaN-Do

En nous basant sur les résultats préliminaires des travaux cliniques menés pendant ce travail doctoral, nous avons initié un projet d'approche translationnelle au modèle murin et une analyse de marqueurs génétiques sur plusieurs gènes candidats impliqués dans la schizophrénie, sur deux échantillons distincts de patients (issus du CHU Louis Mourier et de la cohorte FACE-SZ).

Ce projet s'intitule "CaN-Do: Deciphering the vulnerability to Cannabis and Nicotine in schizophrenic patients as a function of their Dopamine neurotransmission genes: a clinical and pre-clinical study". (CaN-Do : Décrypter la vulnérabilité au cannabis et à la nicotine chez les patients souffrant de schizophrénie en fonction de leurs gènes de neurotransmission dopaminergique : une étude clinique et pré-clinique).

Le travail expérimental réalisé dans le cadre d'un poste d'accueil commencé il y a quelques mois, que ce soit pour la partie génétique ou pour l'approche translationnelle ; nous ne présenterons donc pas les résultats dans ce travail de thèse.

Résumé du projet

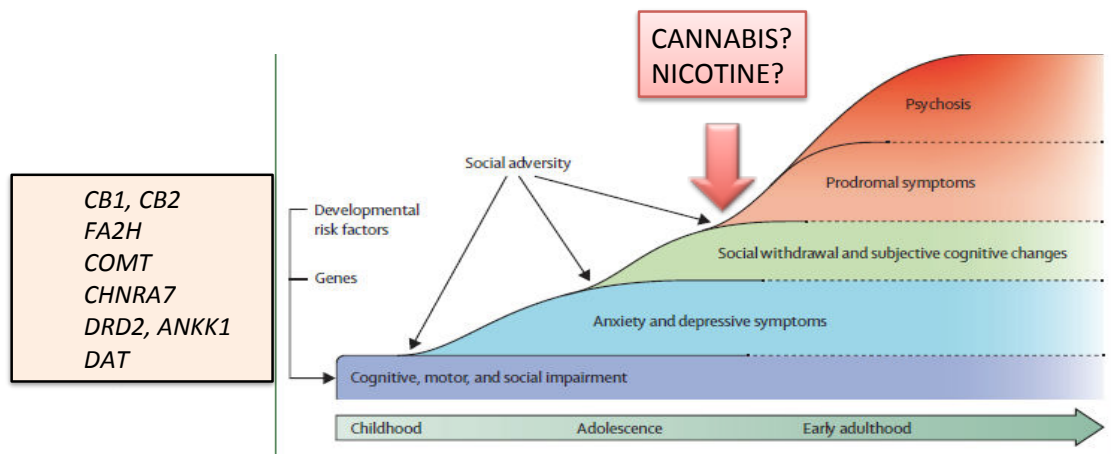
Contexte : La consommation de cannabis et/ou de nicotine est fréquente chez les patients souffrant de schizophrénie, et commence souvent avant le début des symptômes psychotiques.

Les systèmes endocannabinoïdes et cholinergiques (cibles du cannabis et du tabac) sont interconnectés au réseau de neurotransmission de la dopamine (DA), principal neurotransmetteur impliqué dans les psychoses.

Une perturbation de l'équilibre entre ces systèmes pourrait être un mécanisme neurobiologique clé de l'émergence des troubles chez les patients ayant utilisé l'une ou l'autre, voire les deux substances avant l'apparition de la schizophrénie.

Hypothèse : Notre hypothèse est qu'une consommation forte de cannabis et/ou tabac pendant l'adolescence pourrait stratifier un sous-groupe particulier de patients avec des facteurs étiologiques distincts, une trajectoire de la maladie et des besoins thérapeutiques différents.

Nous avons récemment montré que les patients souffrant de schizophrénie ayant consommé régulièrement du cannabis avant le début des troubles diffèrent en termes de profil clinique, neurologique et cognitif. Ce sous-groupe de patients pourrait présenter une atteinte neurodéveloppementale précoce moins marquée. Notre hypothèse de travail est que ce sous-groupe pourrait également partager des facteurs de risque génétiques à l'origine de profils spécifiques plus vulnérables aux effets du THC/nicotine (figure 4). Cette hypothèse peut être vérifiée dans des modèles animaux et des modèles dérivés de patients avec des approches translationnelles.



Adapté de Howes, Lancet 2013

Figure 4 - Approche multifactorielle et modèle neurodéveloppemental des troubles schizophréniques

Conception expérimentale :

A) Nous cherchons à valider notre hypothèse de risque génétique commun dans une grande cohorte de patients (Réseau National des Centres Experts, FondaMental) par l'identification de marqueurs génétiques associés. En particulier, nous allons étudier si certains allèles des gènes des voies dopaminergiques (*COMT*, *DAT*, *DRD2/ANKK*, *TH*), endocannabinoïdes (*CNRI*, *CNR2*, *FAAH*) et cholinergiques/nicotiniques (*CHRNA7*) peuvent interagir avec l'usage de cannabis/tabac à l'adolescence sur l'impact clinique et cognitif de la maladie, selon un modèle Gene*Environnement

B) En utilisant des modèles animaux précliniques (figure 5), nous étudierons :

i) comment une hyper- ou une hypo-dopaminergie constitutive modère l'impact des effets de l'exposition THC/nicotinique chez l'adolescent sur les comportements associés aux symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la schizophrénie. Pour cela, nous utiliserons des souris génétiquement modifiées pour deux régulateurs majeurs de la recapture et du catabolisme DA (dopamine), le transporteur de dopamine (*DAT*) et l'enzyme *COMT* ;

ii) si des composés ciblant des systèmes endocannabinoïdes/cholinergiques peuvent améliorer des phénotypes altérés chez ces souris ;

iii) s'il existe une altération de la signalisation DA dans les régions limbiques et corticales chez les souris hyperdopaminergiques versus hypodopaminergiques qui pourrait expliquer leurs différences phénotypiques et potentiellement leur vulnérabilité au THC/nicotine. L'identification de ces phénotypes cellulaires permettrait, dans un deuxième temps, d'étendre notre approche aux modèles neuronaux dérivés induits-pluripotent-cellules-souches (iPSc) des patients.

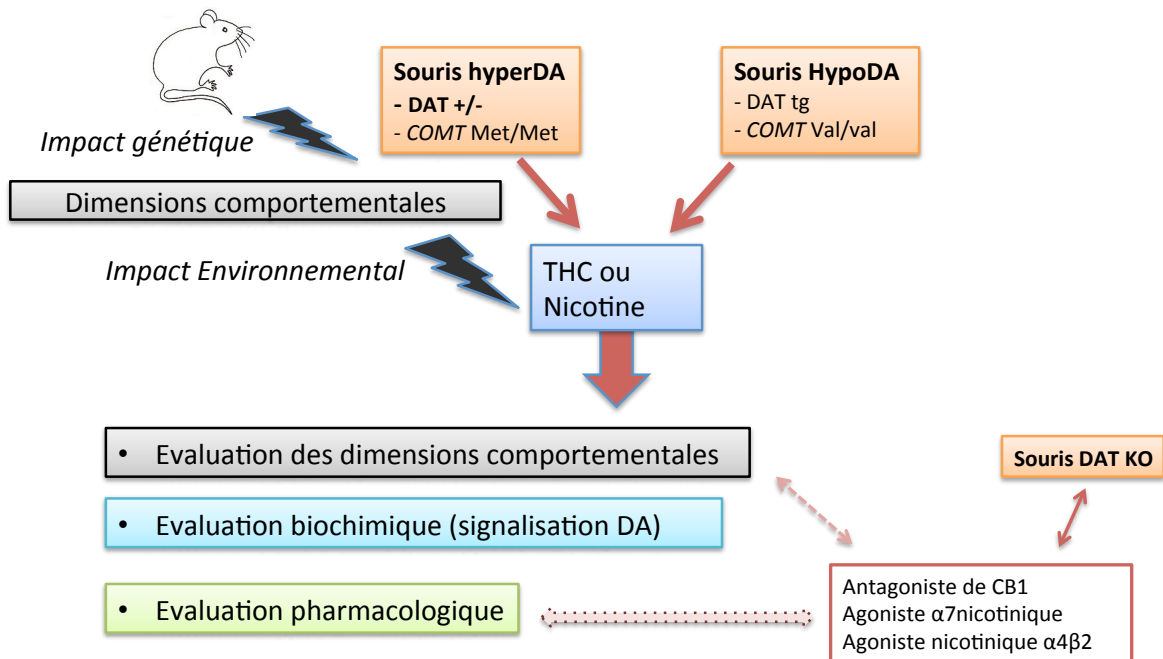


Figure 5 - Equilibre dopaminergique et exposition au THC/Nicotine lors du neurodéveloppement tardif : profils comportementaux chez des souris hypo/hyperdopaminergiques

Impact des résultats escomptés : En identifiant un sous-groupe cliniquement et étiologiquement homogène de patients souffrant de schizophrénie et son risque génétique associé, ce travail pourrait aider à résoudre une partie de l'hétérogénéité clinique associée à la schizophrénie et permettre de mettre en place des stratégies de prévention primaire et secondaire.

Une meilleure compréhension de la pharmacologie et de la neurobiologie sous-jacentes pourrait ouvrir de nouvelles perspectives en matière de médecine de précision et de soins personnalisés.

2.2- Analyses cliniques complémentaires

Nous proposons plusieurs hypothèses de recherche dans la continuité de notre travail doctoral. Les données vont être prochainement traitées et analysées.

1) Chez les patients souffrant de schizophrénie (Base FACE-SZ des Centres Experts) :

- Poursuite des analyses sur l'impact de la consommation de cannabis et de tabac sur le phénotype clinique et cognitif

- Interactions entre inflammation, neurodéveloppement et facteurs environnementaux (cannabis, tabac).

Des découvertes cliniques et neurobiologiques ont révélé l'implication de la signalisation endocannabinoïde dans la physiopathologie de la schizophrénie. Ce système module en effet la neurotransmission dopaminergique et glutamatergique associée à des symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la schizophrénie. En plus des altérations des systèmes de neurotransmetteurs, des données de plus en plus robustes indiquent un rôle des cellules gliales dans la pathobiologie de la schizophrénie. Les cellules gliales comprennent trois groupes principaux : les oligodendrocytes, la microglie et les astrocytes. Ces cellules favorisent plusieurs fonctions neurobiologiques, telles que la myélinisation des axones, le soutien métabolique et structurel et la réponse immunitaire dans le système nerveux central. Les altérations des cellules gliales entraînent des perturbations de la communication et de l'homéostasie des neurones pouvant jouer un rôle dans la pathobiologie de troubles tels que la schizophrénie. L'inflammation pourrait ainsi être un des mécanismes communs à l'action de certains facteurs de stress sur le développement des troubles (Howes and McCutcheon, 2017). Par ailleurs, les cellules gliales expriment des récepteurs cannabinoïdes et synthétisent les

endocannabinoïdes, et les médicaments à base de cannabinoïdes affectent certaines fonctions de ces cellules qui peuvent être impliquées dans la pathobiologie de la schizophrénie (McGrath et al., 2016). Enfin, les composants du tabac (autre que la nicotine) pourraient également avoir un rôle délétère sur le cerveau via des mécanismes inflammatoires (étude en PET sur des fumeurs versus non (Brody et al., 2017)).

Notre hypothèse est que les patients souffrant de schizophrénie consommateurs de cannabis et /ou de tabac avec des marqueurs périphériques d'inflammation élevés pourraient présenter un profil cognitif et d'exposition environnementale spécifique.

2) Chez les patients bipolaires (Base nationale Nesarc) : Approche du phénotype psychotique selon un continuum et tabagisme

Bien que le lien entre tabagisme et bipolarité soit moins établi que dans le trouble schizophrénique, les patients bipolaires de type 1 pourraient partager une comorbidité tabagique plus élevée que les autres sous-types. Cela pourrait s'expliquer en partie par le rôle du tabagisme dans la constitution d'un phénotype « psychotique », via des mécanismes variés (action sur le système dopaminergique, augmentation de l'inflammation, des radicaux libres...). Nous allons évaluer les différents aspects de la dimension psychotique chez les patients bipolaires (type 1 et 2), en fonction de leur consommation présente ou passée de tabac (sous toutes ses formes), après ajustement sur les variables confondantes habituelles.

3) Chez les jeunes adultes avec premier épisode psychiatrique : facteurs associés au phénotype psychotique

Nous allons continuer le recrutement afin d'analyser de certains facteurs environnementaux, en plus du tabagisme et de la consommation de cannabis. En particulier nous évaluerons l'impact des différents types de traumatismes infantiles sur le phénotype psychotique en

population adolescente et jeune adulte, au cours d'un premier épisode. Nous utiliserons les données issues du recrutement des patients de l'Unité Jeune adulte UPAJ du CHU Louis Mourier (Colombes).

Nous avons déjà quelques données préliminaires sur 50 patients, recueillies avec l'auto-questionnaire Children Trauma Questionnaire (CTQ) (Paquette et al., 2004), qui comprend 28 items donnant 6 sous-scores (négligence physique, négligence émotionnelle, abus physique, abus émotionnel, abus sexuel et déni) et un score total. Nos résultats préliminaires indiquent une corrélation très significative entre les scores d'abus sexuel et les scores totaux d'expériences psychotiques relevées avec la PQ16 ($n=50$, Rho de Spearman = 0.45, $p=0.007$ et différence significative entre les deux groupes abus sexuel versus non, en faveur d'un score plus élevé d'expériences psychotiques dans le groupe avec antécédents d'abus sexuels (U Mann-Whitney ; $p=0.045$).

Ces données sont préliminaires, nous poursuivons le recrutement pour obtenir des échantillons permettant des analyses multivariées.

VI- CONCLUSION

Nos travaux issus du premier axe concernaient l'impact du neurodéveloppement dans la trajectoire des patients souffrant de trouble schizophrénique, et son interaction avec les facteurs environnementaux précoces et tardifs. Nous avons présenté une étude qui met en évidence des différences cliniques, neurologiques et cognitives chez des patients, grâce à la prise en compte de l'aspect trajectorien des troubles. Identifier des sous-groupes de patients homogènes au sein de la même entité nosographique peut faciliter la recherche d'endophénotypes et aider la recherche (étude de sous-groupes de patients en génétique et en imagerie). Notre travail préliminaire sur l'analyse de la latéralité comme marqueur neurodéveloppemental doit être poursuivi. Il apporte des éléments en faveur d'un poids neurodéveloppemental plus élevé chez les patients souffrant de schizophrénie que chez les patients souffrant de trouble bipolaire. Nos différents travaux en 2^e axe de recherche remettent en question l'hypothèse d'automédication par le tabagisme des patients souffrant de schizophrénie et sont en faveur d'un impact du tabac ou de la nicotine sur le phénotype psychotique en population clinique (patients atteints d'un trouble schizophrénique) et en population générale. Il semble nécessaire d'évaluer à titre systématique les comorbidités tabagiques chez les patients, à la fois dans un but clinique, si ces patients présentent des spécificités, mais également sur le plan thérapeutique et dans une perspective de recherche. Un impact de la consommation de tabac sur la survenue des troubles psychotiques, ou même sur la survenue d'expériences psychotiques (sans entrer dans un cadre diagnostique) indique que cette substance impacte non seulement la santé physique mais également la santé mentale, en dehors de l'addiction qu'elle entraîne. On peut déjà émettre des recommandations en encourageant les professionnels à chercher cette comorbidité, et si elle existe à encourager

le patient à arrêter de fumer en lui fournissant les moyens humains et thérapeutiques nécessaires. Il s'agit également d'éviter de banaliser la consommation de cigarettes comme cela a été le cas pendant plusieurs décennies dans les lieux de soins psychiatriques.

Notre travail présenté dans le dernier axe ne permet pas de conclure de façon définitive à l'implication de tel ou tel autre facteur environnemental dans la survenue d'expériences psychotiques en population clinique adolescente, en raison du caractère exploratoire et du faible effectif. Il permet toutefois de souligner la forte prévalence des expériences psychotiques, quel que soit le diagnostic à 6 mois chez ces adolescents hospitalisés pour un premier épisode psychiatrique, et indique la nécessité de poursuivre la recherche sur le phénotype psychotique et les facteurs potentiellement impliqués durant cette période de transition et de vulnérabilité.

L'ensemble de ce travail de thèse a permis de soulever plusieurs questions concernant l'étiopathogénie de différents troubles psychiatriques, et de suggérer des perspectives de recherche pré-clinique (notamment sur le modèle animal). En effet, la principale limite des travaux présentés est l'aspect transversal des analyses, ne permettant pas de conclure à un lien de causalité entre un facteur environnemental ou neurodéveloppemental et des caractéristiques cliniques (en l'occurrence issues du phénotype psychotique) en population clinique ou en population générale.

Nous devons donc poursuivre ce travail par une approche longitudinale dans les différentes populations étudiées, et une approche pré-clinique. Les enjeux sont théoriques (meilleure compréhension de l'étiopathogénie des troubles) et pratiques, avec une approche personnalisée de la prévention et de la prise en charge en population clinique et possiblement en population générale.

Annexes

Annexe 1 : Prévention primaire : des facteurs de risque contrôlables.

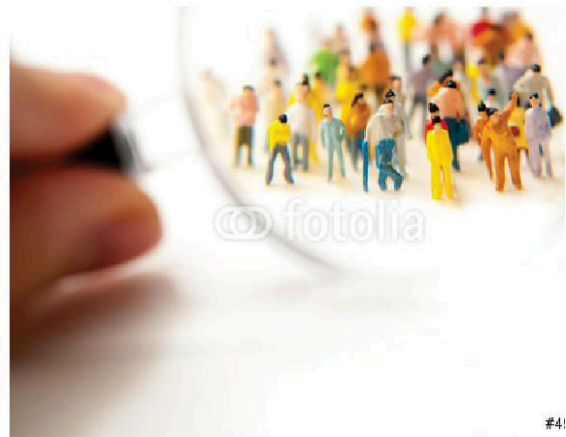
Numéro Spécial de la revue Concours Médical « Les schizophrénies »

1 étape **Prévention primaire : des facteurs de risque contrôlables**

Dr Jasmina Mallet^{1,2,3} (jasmina.mallet@inserm.fr), Dr Yann Le Strat^{1,2,3} ; 1. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Louis-Mourier, Psychiatry department, Colombes ; 2. Université Paris 7-Denis Diderot ; 3. Inserm U894, centre psychiatrie et neurosciences, Paris

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la prévention est l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps. L'OMS distingue trois types de prévention : la prévention primaire (encadré 1), en amont du diagnostic : elle vise à réduire l'incidence du trouble via la diminution de l'exposition aux facteurs de risque connus, à l'échelle de la population générale (c'est donc l'ensemble des procédures visant à réduire les risques d'apparition de nouveaux cas [incidence]) ; la prévention secondaire : c'est la prise en charge précoce et le dépistage des troubles, l'objectif étant la diminution de leur prévalence ; la prévention tertiaire (l'objectif est alors de réduire la morbidité [récidives et rechutes] et les conséquences de la maladie [mortalité, handicap]).

Nous évoquerons ainsi dans cet article les facteurs de risque ainsi que les prises en charge de prévention et de dépistage du trouble schizophrénique à l'heure actuelle.



#41

Comme la plupart des pathologies médicales, les troubles psychiatriques sont multifactoriels. Les études d'épidémiologie analytique permettent d'identifier les déterminants d'une maladie (étiologie, facteurs associés) et des comportements de santé. Une meilleure connaissance des facteurs de risque permet, au moins potentiellement, de développer des moyens de prévention à l'échelle individuelle et à l'échelle plus large d'une population, par exemple dans les politiques de santé publique.

Épidémiologie analytique et notion de vulnérabilité

D'un point de vue épidémiologique, l'épidémiologie analytique permet d'identifier les facteurs de vulnérabilité, de risque et de prévention (encadré 2, p. X).

La vulnérabilité ne s'exprime sous forme de maladie que pour une fraction des personnes vulnérables, en fonction des autres facteurs de risque et des facteurs protecteurs auxquels elles seront exposées. Il existe des périodes critiques

au cours du développement, comme la période périnatale et l'adolescence. L'exposition à des facteurs de risque survenant à ces périodes critiques augmente le risque que la vulnérabilité s'exprime, alors que l'impact est moindre à d'autres périodes de la vie.

1. Prévention primaire : définitions

Les actions de prévention primaire sont vastes, souvent intégrées dans des politiques de santé publique, et consistent à diminuer l'exposition à des facteurs de risque et à promouvoir les comportements favorables de santé. Elles visent globalement à améliorer la qualité et les conditions de vie des individus, comme l'amélioration des conditions de travail des populations, la lutte contre l'isolement social, le chômage, les addictions, la précarité et les inégalités, l'échec scolaire, ou encore l'apprentissage de stratégies de gestion du stress.

Schizophrénie

2. Épidémiologie analytique : définitions

- ▶ Facteur de risque : augmente la probabilité de développer une maladie.
- ▶ Facteurs protecteurs : diminuent la probabilité de survenue d'une maladie.
- ▶ Facteur de vulnérabilité : une caractéristique individuelle, liée au fait que la personne dite « vulnérable » présente ou a été exposée à un ou plusieurs facteurs de risque.
- ▶ Facteur environnemental : caractéristique « environnante » le gène (donc non génétique) depuis les facteurs biologiques cellulaires, jusqu'à l'environnement social.

Les concepts de vulnérabilité et de risque présentent trois intérêts :

- l'identification des sujets « vulnérables » ;
- la compréhension des mécanismes étiopathogéniques de vulnérabilité, et de développement de la maladie lors de l'exposition à des facteurs de risque ;
- la possibilité de proposer des mesures préventives ou curatives pour les sujets vulnérables dans certaines situations « à risque ».

Les principaux facteurs de risque de la schizophrénie

Composante génétique

Les études épidémiologiques (études familiales, études de jumeaux et d'adoption) ont mis en évidence une composante génétique de la schizophrénie. Les études génétiques montrent que les gènes associés à ce trouble sont, au moins en partie, impliqués dans le développement cérébral et les systèmes de neuromédiateurs impliqués dans la biologie du trouble (système dopaminergique notamment). En clinique, ce risque génétique est approché par la recherche d'antécédents familiaux. L'identification des « gènes à risque », comme c'est

le cas dans certains troubles, ne fait pas partie de la pratique courante, et le dépistage génétique des sujets à risque n'est pas envisageable, du moins à court terme. (interaction G*E).

Composante environnementale

Le rôle des facteurs environnementaux a été souligné par les études de jumeaux monozygotes, puisque le taux de concordance (risque de survenue de la maladie si le jumeau est atteint) est de 45 à 60 % chez ces sujets au patrimoine génétique pourtant quasiment identique. Dans ce contexte, l'environnement, dont la définition est très large (encadré 2), joue un rôle dès la vie intra-utérine (interactions du fœtus avec le placenta, facteurs de stress psychologique chez la mère, par exemple). L'identification des facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie permet de proposer des mesures de prévention primaire adaptées, mais également de prise en charge précoce ; ces facteurs de risque étant également des facteurs d'aggravation ou de maintien des troubles.

Les principaux facteurs de risque des troubles psychiatriques à rechercher sont sociaux, psychologiques et biologiques. On cherchera ainsi dans l'anamnèse du sujet tout changement significatif de l'environnement social, familial, professionnel. Certains facteurs de risque socio-économiques ont été identifiés dans plusieurs études et méta-analyses⁽¹⁾ : environnement urbain, statut migratoire, saison de naissance, âge du père à la naissance (le risque est augmenté pour un âge plus élevé) et statut socio-économique peu élevé.

- Sur le plan psychologique, certaines dimensions de personnalité, ou encore l'altération des capacités cognitives peuvent également diminuer les capacités d'ajustement à un facteur de stress. La plupart des auteurs rapportent un risque augmenté de schizophrénie en cas de stress maternel pendant la grossesse. Un environnement social délétère, source de stress (maltraitance infantile, par exemple), pourrait également jouer un rôle dans la survenue du trouble.

- Des facteurs de risque « biologiques » peuvent intervenir de façon précoce (infections prénatales ou complications obstétricales, par exemple) sur le développement de l'individu ou plus tard à l'âge adulte (le cannabis, par exemple). L'adolescence est une période particulièrement critique d'un point de vue neurodéveloppemental,

L'étiopathogénie du trouble schizophrénique est multifactorielle et s'intègre dans un modèle d'interaction entre facteurs génétiques et environnementaux



et la consommation de substances, et tout particulièrement celle du tétrahydrocannabinol contenu dans le cannabis, pourrait altérer les phénomènes de neuroplasticité cérébrale nécessaires à la maturation de certaines zones impliquées dans les fonctions cognitives de haut niveau telles que le cortex frontal. La consommation de tabac est également, et de façon très récente, décrite comme un facteur de risque du trouble schizophrénique⁽²⁾.

Ces facteurs de risque, pris séparément, ne sont ni nécessaires ni suffisants pour développer un trouble schizophrénique et ils s'intègrent dans les modèles d'interaction G*E cités plus haut. Une fraction importante de la population générale est exposée aux facteurs de risque (comme dans le cas du tabac ou du cannabis) mais seule une fraction de sujets vulnérables génétiquement développera le trouble. C'est donc l'interaction entre certains facteurs de risque et certains facteurs de vulnérabilité génétique qui va être responsable de la survenue du trouble. Par exemple, les apparentés de patients souffrant de schizophrénie sont, étant donné leur vulnérabilité génétique, plus sensibles aux facteurs de risque (les effets du cannabis, par exemple) que les non-apparentés. Ces observations ont également été conceptualisées sous le modèle « vulnérabilité-stress » : l'émergence de la maladie peut résulter de l'action de facteurs de stress (environnementaux) sur un terrain vulnérabilisé par divers autres facteurs (génétiques, infections intra-utérines, complications périnatales).

- Cependant, les facteurs de risque environnementaux identifiés sont peu spécifiques et ne permettent donc pas d'établir des stratégies préventives chez un sujet donné. La recherche en épidémiologie et en neurosciences n'a pas encore mis en évidence des marqueurs biologiques (on parle de biomarqueurs) suffisamment fiables. Actuellement, l'identification de sujets à risque de développer un trouble schizophrénique reste encore fondée sur l'observation de caractéristiques sémiologiques (prodromes) que chercheurs et cliniciens cherchent à affiner.

Prévention chez les sujets « à risque », prodromes et transition psychotique

La prise en charge précoce des troubles schizophréniques est indispensable, pour en diminuer l'impact sur la vie d'un patient souvent jeune, en



pleine construction socio-identitaire. Une perturbation de la trajectoire développementale peut en effet avoir de graves conséquences, entraînant une souffrance et un handicap majeurs, associés à une insertion compromise.

Au-delà de l'aspect individuel de la prise en charge, les répercussions en termes de santé publique sont majeures (coût des soins d'une pathologie invalidante et chronique, taux de handicap, mauvaise insertion socioprofessionnelle...). La schizophrénie ayant été longtemps considérée comme un trouble neurodégénératif (approche kraepelinienne), peu d'efforts ont été fournis jusqu'aux années 1990 pour agir en amont de la maladie, et limiter l'impact de certains facteurs négatifs potentiellement impliqués dans la survenue du trouble. Les données récentes convergent en faveur d'une hypothèse neurodéveloppementale, suscitant un regain d'intérêt pour améliorer l'identification de sujets dits « à risque », avec l'objectif d'empêcher ces sujets vulnérables de développer le trouble. Une autre façon d'aborder ce modèle est de prendre en compte l'impact neurotoxique de la maladie sur la trajectoire neurodéveloppementale du sujet. C'est ainsi que les années 1990 ont vu l'émergence de services psychiatriques dédiés à la prise en charge et l'intervention précoce des schizophrénies. Au sens de l'OMS, ce type d'approche entre dans le cadre de la prévention secondaire.

Phase prodromique et transition psychotique

Le développement de la schizophrénie est classiquement décrit comme comprenant une phase prodromique (ou début de la maladie), une phase aiguë (1^{er} épisode psychotique) et une phase résiduelle. Ces phases se succèdent souvent dans l'ordre et par cycles durant toute la durée de la maladie. Sur le plan international, l'équipe de Yung et Mc Gorry en Australie a largement contribué à la connaissance

des troubles précédant le diagnostic de schizophrénie (fait le plus souvent au moment du premier épisode psychotique)³¹. Une notion fondamentale a été la définition de la « durée de psychose non traitée » (en anglais *duration of untreated psychosis*, DUP). Cette durée est un des marqueurs pronostiques majeurs du risque de mauvaise évolution de la phase prodromique et de la transition psychotique⁴².

Sur le plan clinique, la phase prodromique est caractérisée par des symptômes non spécifiques : discrètes perturbations de la pensée, de la perception, de la volonté et de l'action. On observe souvent une

traitements antipsychotiques dont la balance bénéfice-risque reste à ce stade mal justifiée. Mc Gorry et son équipe ont ainsi défini des critères supplémentaires pour mieux identifier les sujets « à risque », c'est-à-dire dans une phase prodromique. Il les a appelés « critères d'ultra haut risque » (UHR), issus d'une convergence de preuves épidémiologiques et de données cliniques connues. Cette équipe a également identifié trois voies d'entrée dans la maladie : a) intensification progressive de symptômes psychotiques atténués (perceptions hallucinatoires fugaces devenant de plus en plus intenses) ; b) survenue d'épisodes psychotiques brefs de moins de sept jours se résolvant spontanément ; c) baisse progressive du fonctionnement global chez des jeunes dont un parent de premier degré est atteint de la maladie. Enfin, le développement du CAARMS (*continuous assessment of at risk mental state*) permet d'identifier environ un tiers des sujets à risque de développer une transition à deux ans.

L'intervention durant la phase prodromique a un intérêt pronostique majeur

prédominance de symptômes dits « négatifs », tels qu'une baisse d'énergie, une absence de dynamisme, accompagnés de symptômes plus généraux (anxiété, irritabilité, troubles du sommeil). Les troubles affectifs de type dépressif sont également fréquents. Tous ces symptômes sont susceptibles de fluctuer, ou de s'associer jusqu'à l'émergence de symptômes dits psychotiques subsyndromiques, c'est-à-dire présents sans toutefois remplir des critères permettant de poser un diagnostic psychiatrique du fait de leur intensité faible ou de leur absence de retentissement évident. Finalement, l'aggravation de la symptomatologie positive (symptômes psychotiques) peut tendre vers une transition psychotique. Les études ont montré que la plus grande partie du déficit associé aux symptômes psychotiques intervient en fait en amont du premier épisode psychotique, et de ce fait est difficile à corriger en dépit d'une intervention thérapeutique adaptée lors de cet épisode. L'intervention précoce, c'est-à-dire durant la phase prodromique, présente alors un intérêt pronostique majeur. Les dernières années ont ainsi vu l'essor de programmes de détection précoce dans le reste du monde, et bien sûr en France.

Le risque de diagnostic par excès

Cependant, la plupart des symptômes prodromiques sont non spécifiques, et fréquents en population générale. Le risque de porter le diagnostic de phase prépsychotique par excès soulève le problème de la stigmatisation associée aux troubles psychiatriques et également celui de la mise en place de

Un objectif de soins personnalisés

En conclusion, l'intérêt de l'identification de sujets à haut risque de développer un trouble schizophrénique réside dans l'impact d'agir en amont du diagnostic de schizophrénie, en espérant réduire le taux de transition psychotique. Ceci peut passer par l'identification précoce de ces sujets, par une prise en charge adaptée individuelle, reposant actuellement essentiellement sur des thérapies non médicamenteuses, ainsi que par la recommandation de comportements de santé personnalisés au parcours du patient. La meilleure connaissance des facteurs de risque et de vulnérabilité à la schizophrénie permettrait d'évoluer vers une thérapeutique préventive de cette maladie, permettant à terme l'évolution vers une prévention secondaire avec un objectif de soins préventifs personnalisés, similaires à ceux déjà mis en place dans d'autres disciplines médicales. •

Jasmina Mallet déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.
Yann Le Strat déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour Lundbeck, Janssen Cilag, Otsuka, Takeda.

1. Van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010;468:203-12.
2. Kendler KS, Lonn SL, Sundquist J, et al. Smoking and Schizophrenia in Population Cohorts of Swedish Women and Men. A Prospective Co-Relative Control Study. *Am J Psychiatry*. 2015;172:1092-100.
3. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*. 1996;22:353-70.
4. Perkins DO, Gu H, Boteva K, et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1785-804.

**Annexe 2 : Facteurs de risque,
Prévention et Dépistage des
troubles psychiques de l'enfant à la
personne âgée (pour le Référentiel
national des ECN)**

item 58

**CONNAÎTRE
LES FACTEURS DE RISQUE,
PRÉVENTION, DÉPISTAGE
DES TROUBLES PSYCHIQUES
DE L'ENFANT À LA PERSONNE ÂGÉE**

- I. Introduction
- II. Les facteurs de risque des troubles psychiatriques
- III. Prévention et dépistage des troubles psychiatriques



OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- * Savoir identifier les situations à risque et argumenter les principes de la prévention et la prise en charge.

1. INTRODUCTION

1.1. Santé mentale et troubles psychiques

La santé mentale (cf. Item 01) est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme « un état de bien-être dans lequel une personne peut se réaliser, surmonter les tensions normales de la vie, accomplir un travail productif et contribuer à la vie de sa communauté ». L'OMS rappelle par ailleurs quatre faits principaux :

- * La santé mentale fait partie intégrante de la santé ; en effet, il n'y a pas de santé sans santé mentale.
- * La santé mentale est plus que l'absence de troubles mentaux.
- * La santé mentale est déterminée par des facteurs socioéconomiques, biologiques et environnementaux.
- * La santé mentale peut bénéficier de stratégies et d'interventions d'un bon rapport coût/efficacité pour la promouvoir, la protéger et la recouvrer.

Les troubles psychiatriques sont donc des troubles qui ne permettent pas à l'individu d'atteindre et/ou de se maintenir dans un état de bien-être (cf. Item 01).

De nombreux facteurs de risque ont été décrits pour les troubles psychiatriques. Les facteurs de risque sont définis en médecine comme tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie. Ainsi, les facteurs de risque augmentent statistiquement, et ce à l'échelle d'une population, la probabilité de développer une maladie. Les troubles psychiatriques étant multifactoriels, il est très difficile de connaître l'importance de l'effet de ces facteurs de risque à l'échelle individuelle. Cependant, leur connaissance permet de développer des moyens de prévention et de dépistage à l'échelle individuelle et à une échelle plus large, par exemple dans les politiques de santé publique.

Nous évoquerons ainsi dans ce chapitre les facteurs de risque ainsi que les moyens de prévention et de dépistage des troubles psychiatriques.

1.2. Quelques données épidémiologiques

- * En France, presque un individu sur cinq souffre d'au moins un trouble psychiatrique, soit 12 millions de personnes.
- * Les pathologies relevant de la psychiatrie sont au 3^e rang des maladies les plus fréquentes, après le cancer et les maladies cardiovasculaires. Elles sont bien souvent sources de handicap et altèrent la qualité de vie des individus ainsi que celle de leurs proches (cf. Item 117).
- * Les troubles psychiatriques représentent la 1^{re} cause d'invalidité et sont associés à une mortalité élevée. Les répercussions socioéconomiques qui en découlent en font un enjeu majeur de la santé publique.

1.3. Vulnérabilité, risque et prévention

La vulnérabilité se définit par une prédisposition particulière, génétique et/ou acquise, qui, si elle est présente, peut entraîner un épisode ou un trouble psychiatrique (cf. Item 59) chez l'individu confronté à des facteurs de stress socioéconomiques et environnementaux, psychologiques ou biologiques (cf. Item 01).

On parle plus souvent de « risque », même si ces deux notions sont différentes, le risque pouvant affecter tout le monde, sans notion de prédisposition.

Les concepts de risque et de vulnérabilité présentent trois intérêts :

- * L'identification des sujets vulnérables,
- * La compréhension des mécanismes physiopathologiques de vulnérabilité,
- * La possibilité de proposer des mesures préventives voire curatives pour les sujets « à risque ».

2. LES FACTEURS DE RISQUE DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES

2.1. Les différents niveaux de risque

Les déterminants de la santé mentale (et donc des troubles mentaux) sont multiples et regroupent des facteurs :

- * Sociaux et environnementaux,
- * Psychologiques,
- * Biologiques.

Voici une liste non exhaustive des principaux facteurs de risque à rechercher :

Sociaux et environnementaux :

- * Consommation de toxiques (cf. Items 73, 74, 75, 76 et 77).
- * Environnement familial :
 - Maltraitance (carence affective, négligence, violences physiques et psychologiques, abus sexuel).
 - Conflits.
 - Difficultés scolaires.
 - Changement social rapide.
 - Conditions de travail.
 - Deuil (cf. Item 141).
 - Isolement (cf. Item 57).
- * Environnement culturel :
 - Précarité (cf. Item 57).
 - Situation économique défavorable (malnutrition, mauvais accès aux soins et à l'éducation) (cf. Item 57).
 - Discrimination.
 - Exclusion.
 - Guerre.
 - Catastrophes naturelles.

Psychologiques :

- * Dimensions de personnalité (tempérament et caractère) (cf. Item 01).
- * Capacités cognitives et niveau intellectuel.

Biologiques :

- * Facteurs génétiques (antécédents familiaux principalement).
- * Certaines pathologies médicales non psychiatriques.

2.2. Les spécificités selon les périodes de la vie

Certains facteurs de risque des troubles psychiatriques sont plus particulièrement liés à l'âge de l'individu.

Voici quelques-uns des facteurs pouvant spécifiquement fragiliser l'individu en fonction des grandes étapes du développement.

2.2.1. La période anténatale (cf. Items 67 et 53)

Les principaux facteurs de risque liés à cette période du développement de l'individu sont :

- * Les troubles psychiatriques chez les parents avec le risque d'une grossesse mal suivie et des conduites à risque (cf. Item 67).
- * L'exposition à certains agents infectieux pathogènes pouvant altérer le neurodéveloppement (cf. Item 53).

2.2.2. L'enfance et l'adolescence (cf. Item 66)

- * Sociaux et environnementaux :
 - Les troubles psychiatriques chez les parents.
 - Les conflits familiaux (traumatismes, séparation, deuil), la maltraitance (de la négligence à l'abus sexuel), la carence affective.
 - La précarité, la malnutrition, le non accès aux soins.
 - L'échec scolaire, l'exclusion.
- * Biologiques :
 - Les pathologies médicales non psychiatriques à un âge où l'individu se développe.
 - La consommation de toxiques.

2.2.3. L'adulte

- * L'exposition au stress professionnel (mauvaises conditions de travail, surmenage, « burn-out », harcèlement).
- * Le chômage, licenciement avec pour corollaire le sentiment d'exclusion, la précarité (cf. Item 57).
- * Consommation de toxiques (cf. Items 73, 74, 75, 76 et 77).

2.2.4. Le sujet âgé (cf. Item 68)

- * Déclin cognitif, maladie chronique, dépendance.
- * Isolement social et familial (deuil, veuvage).
- * Maltraitance, négligence.
- * Précarité, malnutrition.

NEUROSCIENCE ET RECHERCHE

Facteurs de risques : l'exemple de la schizophrénie

* Les facteurs de risque environnementaux :

Plusieurs facteurs de risque environnementaux sont associés à une augmentation de la prévalence de la schizophrénie. Parmi ces facteurs, on retrouve **des facteurs sociodémographiques** : le sexe (être un homme augmente le risque de forme sévère), l'urbanité, le statut migratoire, la saison de naissance (naître en hiver, probablement en lien avec l'action de certains virus sur le neurodéveloppement), l'âge du père à la naissance (le risque est augmenté pour un âge plus élevé) et le statut socioéconomique peu élevé...

Des facteurs de stress psychologiques jouent également un rôle majeur : un stress maternel pendant la grossesse, la maltraitance infantile.

Les facteurs environnementaux sont également **biologiques** et peuvent intervenir de façon précoce (par ex, infections, complications obstétricales) sur le développement de l'individu ou plus tard à l'âge adulte (par ex, le cannabis).

Ces facteurs de risque environnementaux, pris séparément, ne sont ni nécessaires ni suffisants pour développer un trouble schizophrénique et ils s'intègrent dans des modèles de vulnérabilité intégratifs (bio-psycho-sociaux) (cf. Item 61).

* Les facteurs de risque génétiques :

Les études épidémiologiques ont mis en évidence une composante génétique de la schizophrénie. Il s'agit notamment de variants de gènes codant pour certaines protéines du neurodéveloppement cérébral et pour les systèmes de neuromédiateurs. En clinique, ce risque génétique est approché par la recherche d'antécédents familiaux.

* Les interactions gène environnement :

Comme la plupart du temps, l'ensemble de la population générale est exposée à ces facteurs environnementaux et que seule une faible proportion de sujets vulnérables génétiquement va développer un trouble, en présence de certains facteurs, c'est l'interaction entre certains facteurs environnementaux et certains facteurs de vulnérabilité génétique qui va être responsable de la survenue du trouble. Par exemple, les apparentés de patients souffrants de schizophrénie, sont, de part leur vulnérabilité génétique, plus sensibles aux facteurs environnementaux (par ex., effets du cannabis) que les non apparentés.

3. PRÉVENTION ET DÉPISTAGE DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES

3.1. Les différents types de prévention de l'OMS

Selon l'OMS en 1948 : « la prévention est l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps ».

L'OMS distingue trois types de prévention :

* La prévention primaire :

Qui est l'ensemble des actes visant à réduire les risques d'apparition de nouveaux cas (incidence). Sont par conséquent pris en compte à ce stade de la prévention les conduites individuelles à risque, comme les risques sociétaux ou environnementaux. Elle s'intègre, entre autres, dans les actions générales de santé publique.

* La prévention secondaire :

Dont l'objectif est de diminuer la prévalence d'une maladie dans une population. Ce stade recouvre les actes destinés à agir au tout début de l'apparition du trouble ou de la pathologie afin de s'opposer à son évolution ou encore faire disparaître les facteurs de risque. Cette prévention inclut également tous les actes de diagnostic et de prise en charge précoces.

* **La prévention tertiaire :**

Qui intervient à un stade où il importe de diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récurrences dans une population et de réduire les complications, invalidités ou rechutes consécutives à la maladie. Cette prévention vise donc la réadaptation socioprofessionnelle et passe par une meilleure optimisation thérapeutique.

3.2. Prévention primaire (population générale)

Les actions de prévention primaire sont vastes et concernent tous les domaines de l'environnement sociétal, social et culturel de l'individu. Les politiques nationales de santé mentale ne se limitent pas aux champs d'action des troubles mentaux. Elles visent globalement à améliorer la qualité de vie et les conditions de travail des populations, lutter contre l'isolement social, le chômage, les addictions, la précarité, les inégalités, l'échec scolaire...



POUR EN SAVOIR PLUS : EN PRATIQUE

Dans le domaine de la santé publique, on peut souligner le rôle :

- * Des campagnes de prévention et sensibilisation (cannabis, alcool, maltraitance).
- * De la promotion des règles hygiéno-diététiques.
- * De l'éducation à la santé en milieu scolaire.
- * Intervention en santé mentale sur le lieu de travail (programmes de prévention du stress).
- * D'un meilleur accès aux soins pour tous (centre médico-psychologiques, CMU, protection sociale).

La prévention primaire des troubles psychiatriques, selon l'OMS, devrait également viser à renforcer l'intégration sociale en diminuant (cf. Item 01):

- * La baisse du niveau d'appartenance sociale, source d'isolement.
- * La perte de sens et de cohérence, facteur d'émoussement du goût de vivre.
- * La diminution du sentiment de contrôler sa propre vie, facteur d'autodépréciation.
- * La disparition de la spiritualité, des références politiques ou éthiques, génératrices d'angoisses existentielles.

3.3. Prévention secondaire (à l'échelle de l'individu)

Cette prévention, incluant le dépistage, s'effectue à l'échelle individuelle. Les situations de dépistage dépendent des différents âges de la vie.

3.3.1. Stade périnatal et petite enfance (cf. Item 53)

- * Dépistage précoce des situations à risque de troubles de l'attachement et de maltraitance : trouble psychiatrique chez la mère, en péri-partum (cf. Item 67),
- * Intervention des services de protection maternelle et infantile (PMI) : suivi rapproché des mères ayant des antécédents psychiatriques,
- * Examens pédiatriques obligatoires (suivi du développement psychomoteur de l'enfant) (cf. Item 53),
- * Dépistage des troubles psychiatriques débutants et prise en charge précoce.

3.3.2. Enfance

- * Surveillance du développement psychomoteur (retard d'apprentissage), suivi social et nutritionnel (règles hygiéno-diététiques) (cf. Item 66).
- * Accompagnement psychologique adapté en cas de séparations, de traumatismes, de pathologies médicales non psychiatriques associées.
- * Repérage des situations de maltraitance (PMI, consultations pédiatriques, milieu scolaire et urgences) et mises en place de mesures adaptées : si nécessaire, signalement au procureur de la République et mise en place de mesures d'aide éducative.
- * Repérage des situations à risque (trouble psychiatrique parentale, antécédents dans la fratrie).
- * Dépistage des troubles psychiatriques débutants et prise en charge précoce.

3.3.3. Adultes

- * Promotion des règles hygiéno-diététiques et de bonne santé (cf. Item 01).
- * Accompagnement et soutien psychologique en cas de situations de vie difficile, de stress au travail, de pathologies médicales non psychiatriques associées en tenant compte des processus de transaction (cf. Item 01).
- * Dépistage et aide au sevrage de toute substance addictive (médecine générale, médecine du travail, milieu carcéral, services de PMI, service d'urgences) (cf. Items 73, 74, 75, 76 et 77).
- * Dépistage des troubles psychiatriques débutants et prise en charge précoce.

3.3.4. Personnes âgées (cf. Item 68)

- * Identification des situations à risque de maltraitance, d'isolement, de précarité.
- * Favoriser le maintien d'une vie sociale (structures d'accueil de jour).
- * Dépistage des troubles cognitifs débutants.
- * Dépistage des troubles psychiatriques débutants, en particulier les épisodes dépressifs caractérisés.

35

3.4. Prévention tertiaire

Elle vise principalement à :

- * Diminuer les rechutes et les hospitalisations via une meilleure optimisation thérapeutique (médicamenteuse et psychothérapeutique) (cf. Items 71, 72 et 117).
- * Améliorer la conscience du trouble (éducation thérapeutique) et favoriser les stratégies d'ajustement du sujet face à la maladie (cf. Item 01).
- * Favoriser une meilleure adaptation socioprofessionnelle des patients (cf. Item 117).
- * La promotion des droits et des soins pour les personnes souffrant de troubles psychiatriques (cf. Item 117).
- * Favoriser la réduction des risques dans le domaine de l'addiction (cf. Items 73, 74, 75, 76 et 77).



RÉSUMÉ

La santé mentale fait partie intégrante de la santé. Les troubles psychiatriques sont fréquents et peuvent être responsable d'un handicap pour l'individu et son entourage. L'identification des facteurs de vulnérabilités et des facteurs de stress socioéconomiques, environnementaux ou biologiques, en fonction de chaque étape de la vie, peut permettre la mise en place de stratégies pluridisciplinaires de prévention, de dépistage et de prise en charge.

L'OMS a défini trois types de prévention : primaire, secondaire et tertiaire. Ces stratégies de prévention doivent être réfléchies en fonction des connaissances scientifiques que l'on a des différents troubles psychiatriques, mais également en fonction des âges de la vie.



POINTS CLEFS

- * Les facteurs de risques importants des troubles psychiatriques sont les facteurs de stress et la façon dont le sujet peut s'y ajuster.
- * Il existe plusieurs types de facteurs de risque :
 - Socioéconomiques et environnementaux.
 - Psychologiques.
 - Biologiques.
- * Certains facteurs de risque sont plus spécifiquement liés à l'âge de l'individu :
 - Période anténatale : troubles psychiatriques chez les parents, exposition à des agents pathogènes pendant la grossesse.
 - Enfance et adolescence : retard psychomoteur, troubles psychiatriques parentaux, maltraitance, échec scolaire, consommation de toxiques.
 - Adulte : stress professionnel, précarité, consommation de toxiques
 - Personne âgée : déclin cognitif, isolement social et familial (deuil), maltraitance, précarité.
- * L'OMS définit trois types de prévention :
 - La prévention primaire : en amont des troubles, elle vise à diminuer l'apparition de nouveau cas à l'échelle de la population générale. Elle concerne les actions de santé publique mais également les mesures socioculturelles qui permettent l'amélioration de la qualité de vie et l'intégration de l'individu dans la société.
 - La prévention secondaire : elle correspond au dépistage, à l'échelle individuelle, des troubles psychiatriques et à leur prise en charge précoce, mais également au dépistage des facteurs de risque de ces troubles et à la mise en place de mesures préventives. Elle est spécifique en fonction des différents âges de la vie.
 - La prévention tertiaire : diminue les rechutes et l'incapacité liées aux troubles psychiatriques. Elle passe par une meilleure réadaptation socioprofessionnelle et une optimisation des traitements.



RÉFÉRENCES POUR APPROFONDIR

The Cost of Mental Disorder in France, K. Chevreur *et al.*, Eur Neuropsychopharmacol, 2013 Aug 879-86.

Site officiel de l'Organisation mondiale de la Santé : www.who.int/fr/.

Rapport de la Cour des comptes, Décembre 2011, « L'organisation des soins psychiatriques : les effets du plan "psychiatrie et santé mentale" (2005-2010) ».

Annexe 3 : Autres publications de la candidate

- En 1^{er}, 2 ou 3^{ème} auteur :

Mental disorders associated with recent cancer diagnosis: results from a Nationally Representative Survey.

Mallet J, Huillard O, Goldwasser F, Dubertret C, Le Strat Y, *European Journal of Cancer* (accepté) (IF=7.19)

Functional remission in schizophrenia: A FROGS-based definition and its convergent validity.

Gorwood P, **Mallet J**, Lancrenon S. *Psychiatry Res.* 2018 Oct;268:94-101. doi: 10.1016/j.psychres.2018.07.001. (IF=2.23)

Validation of a four items version of the Functional Remission of General Schizophrenia scale (the mini-FROGS) to capture the functional benefits of clinical remission.

Mallet J, Lancrenon S, Llorca PM, Lançon C, Baylé FJ, Gorwood P, *European Psychiatry*, 2017 Sept 24, doi : 10.1016/j.eurpsy.2017.09.001 (IF=4.13)

Clinical Diagnosis of Mental Disorders Before Cancer Diagnosis.

Mallet J, Dubertret C, Huillard O. *JAMA Oncol.* 2016 Dec 1(letter) (IF=36.42)

Impact of DRD2/ANKK1 and COMT Polymorphisms on Attention and Cognitive Functions in Schizophrenia.

Nkam I/Ramoz N, Breton F, **Mallet J**, Gorwood P, Dubertret C *PLoS One.*2017Jan13;12. (IF= 2.8)

[Atypical progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in a patient with pulmonary sarcoidosis].

Le Guilloux J, Roubiou C, **Mallet J**, Bouvry D, Alkhalil A, Coman I, Belin C, Gorochov G, Carpentier A, Mokhtari K, Carpentier AF. *Rev Neurol (Paris).* 2010 Mar;166(3):341-5. (IF=1.76)

- **Autres rangs:**

A multi-dimensional approach to the relationship between insight and aggressiveness in schizophrenia: Findings from the FACE-SZ cohort.

Schandrin A, Norton J, Raffard S, Aouizerate B, Berna F, Brunel L, Chereau-Boudet I, D'Amato T, Denizot H, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Fond G, Gabayet F, Llorca PM, **Mallet J**, Misdrahi D, Passerieux C, Rey R, Schurhoff F, Urbach M, Bonnet S, Capdevielle D; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group.

Schizophr Res. 2018 Aug 3. pii: S0920-9964(18)30474-2. doi: 10.1016/j.schres.2018.07.029. PMID: 30082179

Remission of depression in patients with schizophrenia and comorbid major depressive disorder: results from the FACE-SZ cohort.

Fond G, Boyer L, Berna F, Godin O, Bulzacka E, Andrianarisoa M, Brunel L, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, Coulon N, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Leignier S, Lançon C, **Mallet J**, Misdrahi D, Passerieux C, Rey R, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Leboyer M, Schürhoff F, Llorca PM; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *Br J Psychiatry*. 2018 Aug;213(2):464-470. doi: 10.1192/bjp.2018.87. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29871707

Latent toxoplasma infection in real-world schizophrenia: Results from the national FACE-SZ cohort.

Fond G, Boyer L, Schürhoff F, Berna F, Godin O, Bulzacka E, Andrianarisoa M, Brunel L, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, Coulon N, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Lançon C, Leignier S, **Mallet J**, Misdrahi D, Passerieux C, Rey R, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Llorca PM, Leboyer M; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *Schizophr Res*. 2018 May 27. pii: S0920-9964(18)30265-2. doi: 10.1016/j.schres.2018.05.007. PMID: 29843964

Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort.

Fond G, Godin O, Boyer L, Berna F, Andrianarisoa M, Coulon N, Brunel L, Bulzacka E, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Leignier S, Lançon C, Mallet J, Misdrahi D, Passerieux C, Rey R, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Llorca PM, Schürhoff F, Leboyer M; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 May 28. doi: 10.1007/s00406-018-0908-0. PMID: 29808267

Mediation Analyses of Insight, Quality of Life, Depression, and Suicidality: Results From the FACE-SZ Cohort. Roux P, Misdrahi D, Capdevielle D, Aouizerate B, Berna F, Brunel L, Chereau I, Dorey JM, Dubertret C, Dubreucq J, Faget-Agius C, Fonteneau S, Gabayet F, Llorca PM, **Mallet J**, Rey R, Richieri R, Schandrin A, Schürhoff F, Tessier A, Vidailhet P, Passerieux C, Urbach M; FACE-SZ Group. *J Clin Psychiatry*. 2018 May/Jun;79(3). pii: 17m11638. doi: 10.4088/JCP.17m11638.

Self-reported pain in patients with schizophrenia. Results from the national first-step FACE-SZ cohort. Fond G, Boyer L, Andrianarisoa M, Godin O, Bulzacka E, Berna F, Brunel L, Coulon N, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Denizot H, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Leignier S, Mallet J, Misdrahi D, Rey R, Lançon C, Passerieux C, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Leboyer M, Schürhoff F, Llorca PM; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jul 13;85:62-68. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.04.007. Epub 2018 Apr 17.

Factors associated with direct health care costs in schizophrenia: Results from the FACE-SZ French dataset.

Laidi C, Prigent A, Plas A, Leboyer M, Andrianarisoa M, Brunel L, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, D'Amato T, Denizot H, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Llorca PM, **Mallet J**, Misdrahi D, Passerieux C, Rey R, Richieri R, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Fond G, Chevreul K; FACE-SCZ Group. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018 Jan;28(1):24-36. PMID: 29301707

Relationships between low-grade peripheral inflammation and psychotropic drugs in schizophrenia: results from the national FACE-SZ cohort.

Fond G, Resseguier N, Schürhoff F, Godin O, Andrianarisoa M, Brunel L, Bulzacka E, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Lançon C, Llorca PM, **Mallet J**, Misdrahi D, Passerieux C, Rey R,

Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Boyer L, Leboyer M; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Nov 10. PMID: 29127503

Predictors of rapid high weight gain in schizophrenia: Longitudinal analysis of the French FACE-SZ cohort.

Godin O, Leboyer M, Schürhoff F, Boyer L, Andrianarisoa M, Brunel L, Bulzacka E, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, D'Amato T, Denizot H, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Llorca PM, **Mallet J**, Misdrahi D, Passerieux C, Rey R, Richieri R, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Costagliola D, Fond G; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *J Psychiatr Res*. 2017 Nov;94:62-69. PMID: 28668717

Influence of Venus and Mars in the cognitive sky of schizophrenia. Results from the first-step national FACE-SZ cohort.

Fond G, Boyer L, Leboyer M, Godin O, Llorca PM, Andrianarisoa M, Berna F, Brunel L, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, **Mallet J**, Misdrahi D, Rey R, Lancon C, Passerieux C, Roux P, Vidailhet P, Yazbek H, Schürhoff F, Bulzacka E; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *Schizophr Res*. 2017 Sep 30. PMID: 28974404

Risk factors for increased duration of untreated psychosis. Results from the FACE-SZ dataset.

Fond G, Boyer L, Andrianarisoa M, Godin O, Brunel L, Bulzacka E, Coulon N, Llorca PM, Berna F, Aouizerate B, Capdevielle D, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, **Mallet J**, Misdrahi D, Rey R, Richieri R, Roux P, Passerieux C, Schandrin A, Tronche AM, Vidailhet P, Leboyer M, Schürhoff F; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *Schizophr Res*. 2017 Sep 6. PMID: 28888362

Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set.

Fond G, Berna F, Boyer L, Godin O, Brunel L, Andrianarisoa M, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, Danion JM, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Le Gloahec T, Llorca PM, **Mallet J**, Misdrahi D, Rey R, Richieri R, Passerieux C, Portalier C, Roux P, Vehier A, Yazbek H, Schürhoff F, Bulzacka E; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Mar 27. PMID: 28349247

Advanced paternal age is associated with earlier schizophrenia onset in offspring. Results from the national multicentric FACE-SZ cohort.

Fond G, Godin O, Boyer L, Llorca PM, Andrianarisoa M, Brunel L, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, D'Amato T, Denizot H, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, **Mallet J**, Misdrahi D, Passerieux C, Rey R, Richieri R, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Leboyer M, Bulzacka E, Schürhoff F; FACE-SZ group. *Psych Res*. Aug. 2017. PMID: 28476014

Nicotine dependence is associated with depression and childhood trauma in smokers with schizophrenia: results from the FACE-SZ dataset.

Rey R, D'Amato T, Boyer L, Brunel L, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, Chereau I, Chesnoy-Servanin G, Denizot H, Dorey JM, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Lancon C, **Mallet J**, Misdrahi D, Passerieux C, Schandrin A, Schürhoff F, Urbach M, Vidailhet P, Llorca PM, Fond G; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Apr 7. PMID: 28389889

Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with severe nicotine dependence in schizophrenia: results from the national multicentric FACE-SZ cohort.

Fond G, Berna F, Andrianarisoa M, Godin O, Leboyer M, Brunel L, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Denizot H, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Llorca PM, **Mallet J**, Misdrahi D, Passerieux C, Richieri R, Rey R, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Boyer L, Schürhoff F; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Feb 25.

Childhood trauma, depression and negative symptoms are independently associated with impaired quality of life in schizophrenia. Results from the national FACE-SZ cohort. Andrianarisoa M, Boyer L, Godin O, Brunel L, Bulzacka E, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, Dorey JM, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Llorca PM, **Mallet J**, Misdrahi D, Rey R, Richieri R, Passerieux C, Schandrin A, Tronche AM, Urbach M, Vidailhet P, Schürhoff F, Fond G; FACE-SCZ Group. *Schizophr Res*. 2017 Jan 18. PMID: 28109668

Validation study of the Medication Adherence Rating Scale. Results from the FACE-SZ national dataset.

Fond G, Boyer L, Boucekine M, Aden LA, Schürhoff F, Tessier A, Andrianarisoa M, Berna F, Brunel L, Capdevielle D, Chereau I, **Mallet J**, Denizot H, Dorey JM, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Rey R, Richieri R, Passerieux C, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Llorca PM, Misdrahi D; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. *Schizophr Res*. 2017 Apr;182:84-89. PMID: 27789187

Chronic Peripheral Inflammation is Associated With Cognitive Impairment in Schizophrenia: Results From the Multicentric FACE-SZ Dataset.

Bulzacka E, Boyer L, Schürhoff F, Godin O, Berna F, Brunel L, Andrianarisoa M, Aouizerate B, Capdevielle D, Chéreau-Boudet I, Chesnoy-Servanin G, Danion JM, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Le Gloahec T, Llorca PM, **Mallet J**, Misdrahi D, Rey R, Richieri R, Passerieux C, Roux P, Yazbek H, Leboyer M, Fond G; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. *Schizophr Bull*. 2016 May 3. pii: sbw029. PMID: 27143795

Akathisia: prevalence and risk factors in a community-dwelling sample of patients with schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset.

Berna F, Misdrahi D, Boyer L, Aouizerate B, Brunel L, Capdevielle D, Chereau I, Danion JM, Dorey JM, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Lancon C, **Mallet J**, Rey R, Passerieux C, Schandrin A, Schurhoff F, Tronche AM, Urbach M, Vidailhet P, Llorca PM, Fond G; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group; FACE-SZ FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia group. *Schizophr Res*. 2015 Dec;169(1-3):255-61. PMID: 26589388

Complete remission in refractory relapsing polychondritis with intravenous immunoglobulins.

Terrier B, Aouba A, Bienvenu B, Bloch-Queyrat C, Delair E, **Mallet J**, Mahr A, Guillevin L. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jan-Feb;26(1):136-8.

Bibliographie

- Adamson, S.J., Sellman, J.D., 2003. A prototype screening instrument for cannabis use disorder: the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) in an alcohol-dependent clinical sample. *Drug Alcohol Rev.* 22, 309–315.
<https://doi.org/10.1080/0959523031000154454>
- Agrawal, S., Karan, A., Selvaraj, S., Bhan, N., Subramanian, S.V., Millett, C., 2013. Socio-economic patterning of tobacco use in Indian states. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 17, 1110–1117.
<https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0916>
- Ahlers, E., Hahn, E., Ta, T.M.T., Goudarzi, E., Dettling, M., Neuhaus, A.H., 2014. Smoking improves divided attention in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 231, 3871–3877.
<https://doi.org/10.1007/s00213-014-3525-2>
- Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A., Rydberg, U., 1987. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet Lond. Engl.* 2, 1483–1486.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., 2002. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325, 1212–1213.
- Auxéméry, Y., Fidelle, G., 2011. [Psychosis and trauma. Theoretical links between post-traumatic and psychotic symptoms]. *L'Encephale* 37, 433–438.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2010.12.001>
- Barnes, T.R., 1989. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 154, 672–676.
- Barona, A., Reynolds, C.R., Chastain, R., 1984. A demographically based index of premorbid intelligence for the WAIS—R. *J. Consult. Clin. Psychol.* 52, 885–887.
<https://doi.org/10.1037/0022-006X.52.5.885>
- Barr, R.S., Culhane, M.A., Jubelt, L.E., Mufti, R.S., Dyer, M.A., Weiss, A.P., Deckersbach, T., Kelly, J.F., Freudenreich, O., Goff, D.C., Evins, A.E., 2008. The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 33, 480–490.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301423>
- Bartholomeusz, C.F., Cropley, V.L., Wannan, C., Di Biase, M., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2017. Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories and implications for the staging model. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 51, 455–476.
<https://doi.org/10.1177/0004867416670522>
- Beale, C., Broyd, S.J., Chye, Y., Suo, C., Schira, M., Galettis, P., Martin, J.H., Yücel, M., Solowij, N., 2018. Prolonged Cannabidiol Treatment Effects on Hippocampal Subfield Volumes in Current Cannabis Users. *Cannabis Cannabinoid Res.* 3, 94–107.
<https://doi.org/10.1089/can.2017.0047>
- Berg, S.A., Sentir, A.M., Bell, R.L., Engleman, E.A., Chambers, R.A., 2015. Nicotine Effects in Adolescence and Adulthood on Cognition and $\alpha 4\beta 2$ -Nicotinic Receptors in the Neonatal Ventral Hippocampal Lesion Rat Model of Schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 232, 1681–1692. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3800-2>
- Berna, F., Misdrahi, D., Boyer, L., Aouizerate, B., Brunel, L., Capdevielle, D., Chereau, I., Danion, J.M., Dorey, J.M., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Lancon, C., Mallet, J., Rey, R., Passerieux, C., Schandrin, A., Schurhoff, F., Tronche, A.M., Urbach, M., Vidailhet, P., Llorca, P.M., Fond, G., FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group, 2015. Akathisia: prevalence and risk factors in a

community-dwelling sample of patients with schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. *Schizophr. Res.* 169, 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.040>

Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G.D., Pancheri, P., 2002. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 252, 86–92. <https://doi.org/10.1007/s00406-002-0366-5>

Biswas, P., Malhotra, S., Malhotra, A., Gupta, N., 2007. Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr. Scand.* 115, 295–303. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00901.x>

Bloomfield, M.A.P., Ashok, A.H., Volkow, N.D., Howes, O.D., 2016. The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature* 539, 369–377. <https://doi.org/10.1038/nature20153>

Boggs, D.L., Surti, T.S., Esterlis, I., Pittman, B., Cosgrove, K., Sewell, R.A., Ranganathan, M., D'Souza, D.C., 2018. Minimal effects of prolonged smoking abstinence or resumption on cognitive performance challenge the “self-medication” hypothesis in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 194, 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.047>

Bohn, M.J., Babor, T.F., Kranzler, H.R., 1995. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J. Stud. Alcohol* 56, 423–432.

Bombin, I., Arango, C., Buchanan, R.W., 2005. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr. Bull.* 31, 962–977. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi028>

Brennand, K.J., Simone, A., Jou, J., Gelboin-Burkhart, C., Tran, N., Sangar, S., Li, Y., Mu, Y., Chen, G., Yu, D., McCarthy, S., Sebat, J., Gage, F.H., 2011. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature* 473, 221–225. <https://doi.org/10.1038/nature09915>

Brennand, K.J., Simone, A., Tran, N., Gage, F.H., 2012. Modeling psychiatric disorders at the cellular and network levels. *Mol. Psychiatry* 17, 1239–1253. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.20>

Brody, A.L., Hubert, R., Enoki, R., Garcia, L.Y., Mamoun, M.S., Okita, K., London, E.D., Nurmi, E.L., Seaman, L.C., Mandelkern, M.A., 2017. Effect of Cigarette Smoking on a Marker for Neuroinflammation: A [(11)C]DAA1106 Positron Emission Tomography Study. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 42, 1630–1639. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.48>

Brody, A.L., Olmstead, R.E., London, E.D., Farahi, J., Meyer, J.H., Grossman, P., Lee, G.S., Huang, J., Hahn, E.L., Mandelkern, M.A., 2004. Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am. J. Psychiatry* 161, 1211–1218. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.7.1211>

Bromet, E.J., Havenaar, J.M., Guey, L.T., 2011. A 25 year retrospective review of the psychological consequences of the Chernobyl accident. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.* 23, 297–305. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.01.501>

Brown, A.S., 2011. The environment and susceptibility to schizophrenia, in: *Prog Neurobiol.* Published by Elsevier Ltd., England, pp. 23–58.

Bühler, B., Hambrecht, M., Löffler, W., an der Heiden, W., Häfner, H., 2002. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse--a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr. Res.* 54, 243–251.

Byrne, M., Agerbo, E., Bennedsen, B., Eaton, W.W., Mortensen, P.B., 2007. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr. Res.* 97, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.07.018>

Cannon, M., Jones, P.B., Murray, R.M., 2002. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry* 159, 1080–1092.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>

- Carletti, F., Woolley, J.B., Bhattacharyya, S., Perez-Iglesias, R., Fusar Poli, P., Valmaggia, L., Broome, M.R., Bramon, E., Johns, L., Giampietro, V., Williams, S.C.R., Barker, G.J., McGuire, P.K., 2012. Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. *Schizophr. Bull.* 38, 1170–1179. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs053>
- Chan, R.C.K., Cui, H.-R., Chu, M.-Y., Zhang, T.-H., Wang, Ya, Wang, Yi, Li, Z., Lui, S.S.Y., Wang, J.-J., Cheung, E.F.C., 2018. Neurological soft signs precede the onset of schizophrenia: a study of individuals with schizotypy, ultra-high-risk individuals, and first-onset schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 268, 49–56. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0828-4>
- Chan, R.C.K., Xu, T., Heinrichs, R.W., Yu, Y., Wang, Y., 2010. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 36, 1089–1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp011>
- Ciompi, L., 1980. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull* 6, 606–18.
- Coelewij, L., Curtis, D., 2018. Mini-review: Update on the genetics of schizophrenia. *Ann. Hum. Genet.* 82, 239–243. <https://doi.org/10.1111/ahg.12259>
- Cosgrave, J., Haines, R., van Heugten-van der Kloet, D., Purple, R., Porcheret, K., Foster, R., Wulff, K., 2018. The interaction between subclinical psychotic experiences, insomnia and objective measures of sleep. *Schizophr. Res.* 193, 204–208. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.058>
- Contentin, J., 2014. [Cannabis in France, new insights]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 198, 517–526.
- de Leon, J., Diaz, F.J., 2005. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr. Res.* 76, 135–157. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>
- Dean, B., Sundram, S., Bradbury, R., Scarr, E., Copolov, D., 2001. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 103, 9–15.
- Deep-Soboslay, A., Hyde, T.M., Callicott, J.P., Lener, M.S., Verchinski, B.A., Apud, J.A., Weinberger, D.R., Elvevåg, B., 2010. Handedness, heritability, neurocognition and brain asymmetry in schizophrenia. *Brain J. Neurol.* 133, 3113–3122. <https://doi.org/10.1093/brain/awq160>
- Dekker, N., Schmitz, N., Peters, B.D., van Amelsvoort, T.A., Linszen, D.H., de Haan, L., 2010. Cannabis use and callosal white matter structure and integrity in recent-onset schizophrenia, in: *Psychiatry Res. Ireland*, pp. 51–6.
- Dervaux, A., Bayle, F.J., Krebs, M.-O., 2002. Substance misuse among people with schizophrenia: similarities and differences between the UK and France. *Br. J. Psychiatry* 180, 381–381. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.4.381-a>
- Dickson, H., Laurens, K.R., Cullen, A.E., Hodgins, S., 2012. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol. Med.* 42, 743–755. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001693>
- Dong, E., Nelson, M., Grayson, D.R., Costa, E., Guidotti, A., 2008. Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 13614–13619. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805493105>
- Dragovic, M., Hammond, G., 2005. Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatr. Scand.* 111, 410–419. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00519.x>
- DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2000. , DSM Library. American Psychiatric Association.

D'Souza, D.C., Abi-Saab, W.M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Gueorguieva, R., Cooper, T.B., Krystal, J.H., 2005. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry* 57, 594–608. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.006>

D'Souza, D.C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y.-T., Braley, G., Gueorguieva, R., Krystal, J.H., 2004. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 29, 1558–1572. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300496>

Dubertret, C., Bidard, I., Ades, J., Gorwood, P., 2006. Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction, in: *Schizophr Res. Netherlands*, pp. 284–90.

Dyer, M.A., Freudenreich, O., Culhane, M.A., Pachas, G.N., Deckersbach, T., Murphy, E., Goff, D.C., Evins, A.E., 2008. High-dose galantamine augmentation inferior to placebo on attention, inhibitory control and working memory performance in nonsmokers with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 102, 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.12.491>

Eaton, W.W., Romanoski, A., Anthony, J.C., Nestadt, G., 1991. Screening for psychosis in the general population with a self-report interview. *J. Nerv. Ment. Dis.* 179, 689–693.

Fernandez-Espejo, E., Viveros, M.-P., Núñez, L., Ellenbroek, B.A., Rodriguez de Fonseca, F., 2009. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 206, 531–549. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1612-6>

First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 2002. SCID 1.0.

Fornito, A., Yoon, J., Zalesky, A., Bullmore, E.T., Carter, C.S., 2011. General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance. *Biol. Psychiatry* 70, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.019>

Foulds, J., Toone, B., 1995. A case of nicotine psychosis? *Addict. Abingdon Engl.* 90, 435–437.

Freedman, R., 2014. α 7-nicotinic acetylcholine receptor agonists for cognitive enhancement in schizophrenia. *Annu. Rev. Med.* 65, 245–261. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-092112-142937>

Freedman, R., Olincy, A., Buchanan, R.W., Harris, J.G., Gold, J.M., Johnson, L., Allensworth, D., Guzman-Bonilla, A., Clement, B., Ball, M.P., Kutnick, J., Pender, V., Martin, L.F., Stevens, K.E., Wagner, B.D., Zerbe, G.O., Soti, F., Kem, W.R., 2008. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 165, 1040–1047. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07071135>

Gage, S.H., Jones, H.J., Burgess, S., Bowden, J., Davey Smith, G., Zammit, S., Munafò, M.R., 2017. Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study. *Psychol. Med.* 47, 971–980. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003172>

Gage, S.H., Munafò, M.R., 2015. Smoking as a causal risk factor for schizophrenia. *Lancet Psychiatry* 2, 778–779. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00333-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00333-8)

Geschwind, N., Galaburda, A.M., 1985. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch. Neurol.* 42, 428–459.

Gilmore, J.H., Kang, C., Evans, D.D., Wolfe, H.M., Smith, J.K., Lieberman, J.A., Lin, W., Hamer, R.M., Styner, M., Gerig, G., 2010. Prenatal and neonatal brain structure and white matter maturation in children at high risk for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 167, 1083–1091. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101492>

Gilmore, J.H., Knickmeyer, R.C., Gao, W., 2018. Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 123–137.

<https://doi.org/10.1038/nrn.2018.1>

Gourion, D., Goldberger, C., Bourdel, M.-C., Bayle, F.J., Millet, B., Olie, J.-P., Krebs, M.-O., 2003. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr. Res.* 63, 181–187.

Grant, B.F., Kaplan, K., 2005. Source and Accuracy Statement for the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.

Green, B., Young, R., Kavanagh, D., 2005. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 187, 306–313.
<https://doi.org/10.1192/bjp.187.4.306>

Green, M.F., Satz, P., Gaier, D.J., Ganzell, S., Kharabi, F., 1989. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 15, 91–99.

Guignard, R., BECK, F., WILQUIN, J.L., ANDLER, V., NGUYEN-THANH, V., RICHARD, J.B., ARWIDSON, P., 2015. La consommation de tabac en France et son évolution : résultats du Baromètre santé 2014. *Bull. Epidémiologique Hebd.* 281–288.

Gurillo, P., Jauhar, S., Murray, R.M., MacCabe, J.H., 2015. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2, 718–725.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00152-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00152-2)

Guy, W.A., 1976. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), in: *ECDU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Department of Health Education and Welfare, Washington, DC, pp. 534–537.

Habets, P., Marcelis, M., Gronenschild, E., Drukker, M., van Os, J., Genetic Risk and Outcome of Psychosis (G.R.O.U.P), 2011. Reduced cortical thickness as an outcome of differential sensitivity to environmental risks in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 69, 487–494.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.010>

Hahn, B., Harvey, A.N., Concheiro-Guisan, M., Huestis, M.A., Holcomb, H.H., Gold, J.M., 2013. A Test of the Cognitive Self-Medication Hypothesis of Tobacco Smoking in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 74, 436–443. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.017>

Hallett, M., Lebedowska, M.K., Thomas, S.L., Stanhope, S.J., Denckla, M.B., Rumsey, J., 1993. Locomotion of autistic adults. *Arch. Neurol.* 50, 1304–1308.

Harrison, P.J., 2015. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 29, 85–96. <https://doi.org/10.1177/0269881114553647>

Heishman, S.J., Kleykamp, B.A., Singleton, E.G., 2010. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl.)* 210, 453–469.
<https://doi.org/10.1007/s00213-010-1848-1>

Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., van Os, J., 2005. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr. Bull.* 31, 608–612. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi027>

Hill, A.B., 1965. THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? *Proc. R. Soc. Med.* 58, 295–300.

Hoffman, G.E., Schrode, N., Flaherty, E., Brennan, K.J., 2018. New considerations for hiPSC-based models of neuropsychiatric disorders. *Mol. Psychiatry*.
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0029-1>

Howes, O.D., Kambitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., Kapur, S., 2012. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 776–786.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>

Howes, O.D., McCutcheon, R., 2017. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl. Psychiatry* 7, e1024.
<https://doi.org/10.1038/tp.2016.278>

Hunter, A., Murray, R., Asher, L., Leonardi-Bee, J., 2018. The Effects of Tobacco Smoking,

and Prenatal Tobacco Smoke Exposure, on Risk of Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nicotine Tob. Res.* <https://doi.org/10.1093/ntr/nty160>

International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen), Amare, A.T., Schubert, K.O., Hou, L., Clark, S.R., Papiol, S., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Tekola-Ayele, F., Hsu, Y.-H., Shekhtman, T., Adli, M., Akula, N., Akiyama, K., Ardau, R., Arias, B., Aubry, J.-M., Backlund, L., Bhattacharjee, A.K., Bellivier, F., Benabarre, A., Bengesser, S., Biernacka, J.M., Birner, A., Brichant-Petitjean, C., Cervantes, P., Chen, H.-C., Chillotti, C., Cichon, S., Cruceanu, C., Czerski, P.M., Dalkner, N., Dayer, A., Del Zompo, M., DePaulo, J.R., Étain, B., Falkai, P., Forstner, A.J., Frisen, L., Frye, M.A., Fullerton, J.M., Gard, S., Garnham, J.S., Goes, F.S., Grigoriu-Serbanescu, M., Grof, P., Hashimoto, R., Hauser, J., Herms, S., Hoffmann, P., Hofmann, A., Jamain, S., Jiménez, E., Kahn, J.-P., Kassem, L., Kuo, P.-H., Kato, T., Kelsoe, J., Kittel-Schneider, S., Kliwicki, S., König, B., Kusumi, I., Laje, G., Landén, M., Lavebratt, C., Leboyer, M., Leckband, S.G., Tortorella, A., Manchia, M., Martinsson, L., McCarthy, M.J., McElroy, S., Colom, F., Mitjans, M., Mondimore, F.M., Monteleone, P., Nievergelt, C.M., Nöthen, M.M., Novák, T., O'Donovan, C., Ozaki, N., Ösby, U., Pfennig, A., Potash, J.B., Reif, A., Reininghaus, E., Rouleau, G.A., Rybakowski, J.K., Schalling, M., Schofield, P.R., Schweizer, B.W., Severino, G., Shilling, P.D., Shimoda, K., Simhandl, C., Slaney, C.M., Squassina, A., Stamm, T., Stopkova, P., Maj, M., Turecki, G., Vieta, E., Volkert, J., Witt, S., Wright, A., Zandi, P.P., Mitchell, P.B., Bauer, M., Alda, M., Rietschel, M., McMahon, F.J., Schulze, T.G., Baune, B.T., 2018. Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder: A Genome-Wide Association Study. *JAMA Psychiatry* 75, 65–74. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3433>

Ising, H.K., Veling, W., Loewy, R.L., Rietveld, M.W., Rietdijk, J., Dragt, S., Klaassen, R.M.C., Nieman, D.H., Wunderink, L., Linszen, D.H., van der Gaag, M., 2012. The validity of the 16-item version of the Prodromal Questionnaire (PQ-16) to screen for ultra high risk of developing psychosis in the general help-seeking population. *Schizophr. Bull.* 38, 1288–1296. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs068>

Janno, S., Holi, M.M., Tuisku, K., Wahlbeck, K., 2005. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol.* 5, 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-5-5>

Jansiewicz, E.M., Goldberg, M.C., Newschaffer, C.J., Denckla, M.B., Landa, R., Mostofsky, S.H., 2006. Motor signs distinguish children with high functioning autism and Asperger's syndrome from controls. *J. Autism Dev. Disord.* 36, 613–621. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0109-y>

Jarskog, L.F., Glantz, L.A., Gilmore, J.H., Lieberman, J.A., 2005. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 846–858. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.03.010>

Jubelt, L.E., Barr, R.S., Goff, D.C., Logvinenko, T., Weiss, A.P., Evins, A.E., 2008. Effects of transdermal nicotine on episodic memory in non-smokers with and without schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 199, 89–98. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1133-8>

Kahn, R.S., Keefe, R.S.E., 2013. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 70, 1107–1112. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>

Karlsgodt, K.H., 2016. Diffusion Imaging of White Matter In Schizophrenia: Progress and Future Directions. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* 1, 209–217. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2015.12.001>

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.

Kaymaz, N., Drukker, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., Werbeloff, N., Weiser, M., Lataster, T., van Os, J., 2012. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in

unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol. Med.* 42, 2239–2253. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002911>

Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC, 1996. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a us community sample: The national comorbidity survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 53, 1022–1031. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830110060007>

Kendler, K.S., Lönn, S.L., Sundquist, J., Sundquist, K., 2015. Smoking and Schizophrenia in Population Cohorts of Swedish Women and Men: A Prospective Co-Relative Control Study. *Am. J. Psychiatry* 172, 1092–1100. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010126>

Keshavan, M.S., 1999. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J. Psychiatr. Res.* 33, 513–521.

Klimkeit, E.I., Bradshaw, J.L., 2006. Anomalous lateralisation in neurodevelopmental disorders. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 42, 113–116.

Koenders, L., Machielsen, M.W.J., van der Meer, F.J., van Gasselt, A.C.M., Meijer, C.J., van den Brink, W., Koeter, M.W.J., Caan, M.W.A., Cousijn, J., den Braber, A., van 't Ent, D., Rive, M.M., Schene, A.H., van de Giessen, E., Huyser, C., de Kwaasteniet, B.P., Veltman, D.J., de Haan, L., 2015. Brain volume in male patients with recent onset schizophrenia with and without cannabis use disorders. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 40, 197–206. <https://doi.org/10.1503/jpn.140081>

Kraepelin, E., 1919. Demencia Praecox and paraphrenia (trad par Barclay RM).

Krakauer, K., Ebdrup, B.H., Glenthøj, B.Y., Raghava, J.M., Nordholm, D., Randers, L., Rostrup, E., Nordentoft, M., 2017. Patterns of white matter microstructure in individuals at ultra-high-risk for psychosis: associations to level of functioning and clinical symptoms. *Psychol. Med.* 47, 2689–2707. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001210>

Le Strat, Y., Le Foll, B., 2011. Obesity and cannabis use: results from 2 representative national surveys. *Am. J. Epidemiol.* 174, 929–933. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr200>

Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M.X., Furukawa, T., Cipriani, A., Geddes, J., Davis, J.M., 2015. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr. Bull.* 41, 1397–1402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv037>

Levander, S., Eberhard, J., Lindström, E., 2007. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 27–32. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01085.x>

Leweke, F.M., Giuffrida, A., Koethe, D., Schreiber, D., Nolden, B.M., Kranaster, L., Neatby, M.A., Schneider, M., Gerth, C.W., Hellmich, M., Klosterkötter, J., Piomelli, D., 2007. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr. Res.* 94, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.025>

Leweke, F.M., Giuffrida, A., Wurster, U., Emrich, H.M., Piomelli, D., 1999. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 10, 1665–1669.

Lim, C., Chong, S.A., Keefe, R.S.E., 2009. Psychosocial factors in the neurobiology of schizophrenia: a selective review. *Ann. Acad. Med. Singapore* 38, 402–406.

Linscott, R.J., van Os, J., 2013. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol. Med.* 43, 1133–1149. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001626>

Liu, M., Zeng, L.-L., Shen, H., Liu, Z., Hu, D., 2012. Potential risk for healthy siblings to develop schizophrenia: evidence from pattern classification with whole-brain connectivity. *Neuroreport* 23, 265–269. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32834f60a5>

Lorenzetti, V., Alonso-Lana, S., Youssef, G.J., Verdejo-Garcia, A., Suo, C., Cousijn, J., Takagi, M., Yücel, M., Solowij, N., 2016a. Adolescent Cannabis Use: What is the Evidence

for Functional Brain Alteration? *Curr. Pharm. Des.* 22, 6353–6365.
<https://doi.org/10.2174/1381612822666160805155922>

Lorenzetti, V., Solowij, N., Yücel, M., 2016b. The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. *Biol. Psychiatry* 79, e17-31.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.11.013>

Loukola, A., Hällfors, J., Korhonen, T., Kaprio, J., 2014. Genetics and smoking. *Curr. Addict. Rep.* 1, 75–82. <https://doi.org/10.1007/s40429-013-0006-3>

Malchow, B., Hasan, A., Fusar-Poli, P., Schmitt, A., Falkai, P., Wobrock, T., 2013. Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: a review of the available evidence. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263, 3–13. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0346-3>

Mallet, J., 2012. Place de la consommation de cannabis parmi les facteurs de vulnérabilité de la schizophrénie (Médecine). Paris Descartes, Paris.

Mallet, J., Le Strat, Y., Schürhoff, F., Mazer, N., Portalier, C., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Berna, F., Brunel, L., Capdevielle, D., Chereau, I., D'Amato, T., Denizot, H., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Lançon, C., Llorca, P.M., Misdrahi, D., Rey, R., Roux, P., Schandrin, A., Urbach, M., Vidailhet, P., Fond, G., Dubertret, C., FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group, 2017. Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 79, 332–339.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.026>

Maric, N.P., Svrakic, D.M., 2012. Why schizophrenia genetics needs epigenetics: a review. *Psychiatr. Danub.* 24, 2–18.

McGrath, J.J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L., Benjet, C., Bromet, E.J., Browne, M.O., Caldas de Almeida, J.M., Chiu, W.T., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J.M., Ten Have, M., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Lim, C.C.W., Navarro-Mateu, F., Sampson, N., Posada-Villa, J., Kendler, K.S., Kessler, R.C., 2016. The Bidirectional Associations Between Psychotic Experiences and DSM-IV Mental Disorders. *Am. J. Psychiatry* 173, 997–1006. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15101293>

McGuire, P.K., Jones, P., Harvey, I., Williams, M., McGuffin, P., Murray, R.M., 1995. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr. Res.* 15, 277–281.

Meier, M.H., Caspi, A., Reichenberg, A., Keefe, R.S.E., Fisher, H.L., Harrington, H., Houts, R., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2014. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am. J. Psychiatry* 171, 91–101. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12111438>

Millan, M.J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., Gallinat, J., Giedd, J., Grayson, D.R., Heinrichs, M., Kahn, R., Krebs, M.-O., Leboyer, M., Lewis, D., Marin, O., Marin, P., Meyer-Lindenberg, A., McGorry, P., McGuire, P., Owen, M.J., Patterson, P., Sawa, A., Spedding, M., Uhlhaas, P., Vaccarino, F., Wahlestedt, C., Weinberger, D., 2016. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat. Rev. Drug Discov.* 15, 485–515. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>

Molloy, C., Conroy, R.M., Cotter, D.R., Cannon, M., 2011. Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. *Schizophr. Bull.* 37, 1104–1110. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr091>

Moore, T.H.M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R.E., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G., 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet Lond. Engl.* 370, 319–328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3)

Moser, D.A., Doucet, G.E., Lee, W.H., Rasgon, A., Krinsky, H., Leib, E., Ing, A., Schumann, G., Rasgon, N., Frangou, S., 2018. Multivariate Associations Among Behavioral,

Clinical, and Multimodal Imaging Phenotypes in Patients With Psychosis. *JAMA Psychiatry* 75, 386. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4741>

Nader, D.A., Sanchez, Z.M., 2018. Effects of regular cannabis use on neurocognition, brain structure, and function: a systematic review of findings in adults. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 44, 4–18. <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1306746>

National Adult Reading Test (NART) test manual (Part 1 [WWW Document], n.d. URL http://www.academia.edu/2515150/National_Adult_Reading_Test_NART_test_manual_Part_1 (accessed 7.27.15).

Novak, G., Seeman, P., Le Foll, B., 2010. Exposure to nicotine produces an increase in dopamine D2(High) receptors: a possible mechanism for dopamine hypersensitivity. *Int. J. Neurosci.* 120, 691–697. <https://doi.org/10.3109/00207454.2010.513462>

Nowakowska, C., Sachs, G.S., Zarate, C.A., Marangell, L.B., Calabrese, J.R., Goldberg, J.F., Ketter, T.A., 2008. Increased rate of non-right-handedness in patients with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 69, 866–867.

Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., 1984. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr. Bull.* 10, 300–312.

Ohi, K., Kuwata, A., Shimada, T., Kataoka, Y., Yasuyama, T., Uehara, T., Kawasaki, Y., 2018. Genome-Wide Variants Shared Between Smoking Quantity and Schizophrenia on 15q25 Are Associated With CHRNA5 Expression in the Brain. *Schizophr. Bull.* <https://doi.org/10.1093/schbul/sby093>

Olinicy, A., Harris, J.G., Johnson, L.L., Pender, V., Kongs, S., Allensworth, D., Ellis, J., Zerbe, G.O., Leonard, S., Stevens, K.E., Stevens, J.O., Martin, L., Adler, L.E., Soti, F., Kem, W.R., Freedman, R., 2006. Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 630–638. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.6.630>

Paquette, D., Laporte, L., Bigras, M., Zoccolillo, M., 2004. Validation de la version française du CTQ et prévalence de l’histoire de maltraitance 1. *Sant233 Ment. Au Qu233bec* 29, 201–220. <https://doi.org/10.7202/008831ar>

Parikh, V., Kutlu, M.G., Gould, T.J., 2016. nAChR dysfunction as a common substrate for schizophrenia and comorbid nicotine addiction: Current trends and perspectives. *Schizophr. Res.* 171, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.020>

Pasman, J.A., Verweij, K.J.H., Gerring, Z., Stringer, S., Sanchez-Roige, S., Treur, J.L., Abdellaoui, A., Nivard, M.G., Baselmans, B.M.L., Ong, J.-S., Ip, H.F., van der Zee, M.D., Bartels, M., Day, F.R., Fontanillas, P., Elson, S.L., 23andMe Research Team, de Wit, H., Davis, L.K., MacKillop, J., Substance Use Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, International Cannabis Consortium, Derringer, J.L., Branje, S.J.T., Hartman, C.A., Heath, A.C., van Lier, P.A.C., Madden, P.A.F., Mägi, R., Meeus, W., Montgomery, G.W., Oldehinkel, A.J., Pausova, Z., Ramos-Quiroga, J.A., Paus, T., Ribases, M., Kaprio, J., Boks, M.P.M., Bell, J.T., Spector, T.D., Gelernter, J., Boomsma, D.I., Martin, N.G., MacGregor, S., Perry, J.R.B., Palmer, A.A., Posthuma, D., Munafò, M.R., Gillespie, N.A., Derks, E.M., Vink, J.M., 2018. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia. *Nat. Neurosci.* 21, 1161–1170. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0206-1>

Perkins, K.A., Roy Chengappa, K.N., Karelitz, J.L., Boldry, M.C., Michael, V., Herb, T., Gannon, J., Brar, J., Ford, L., Rassnick, S., Brunzell, D.H., 2018. Initial Cross-Over Test of A Positive Allosteric Modulator of Alpha-7 Nicotinic Receptors to Aid Cessation in Smokers With Or Without Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 43, 1334–1342. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.292>

Petanjek, Z., Judaš, M., Šimic, G., Rasin, M.R., Uylings, H.B.M., Rakic, P., Kostovic, I., 2011. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 13281–13286. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105108108>

- Pomerleau, C.S., Carton, S.M., Lutzke, M.L., Flessland, K.A., Pomerleau, O.F., 1994. Reliability of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire and the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. *Addict. Behav.* 19, 33–39.
- Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., Murray, R., Harrington, H., 2000. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 1053–1058.
- Prochaska, J.J., Das, S., Young-Wolff, K.C., 2016. Smoking, Mental Illness, and Public Health. *Annu. Rev. Public Health*. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044618>
- Prochaska, J.J., Hall, S.M., Bero, L.A., 2008. Tobacco use among individuals with schizophrenia: what role has the tobacco industry played? *Schizophr. Bull.* 34, 555–567. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm117>
- Pruessner, M., Cullen, A.E., Aas, M., Walker, E.F., 2017. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 73, 191–218. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.013>
- Rabin, R.A., Sacco, K.A., George, T.P., 2009. Correlation of prepulse inhibition and Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and controls: effects of smoking status. *Schizophr. Res.* 114, 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.006>
- Rais, M., Cahn, W., Van Haren, N., Schnack, H., Caspers, E., Hulshoff Pol, H., Kahn, R., 2008. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am. J. Psychiatry* 165, 490–496. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07071110>
- Ramaker, R.C., Bowling, K.M., Lasseigne, B.N., Hagenauer, M.H., Hardigan, A.A., Davis, N.S., Gertz, J., Cartagena, P.M., Walsh, D.M., Vawter, M.P., Jones, E.G., Schatzberg, A.F., Barchas, J.D., Watson, S.J., Bunney, B.G., Akil, H., Bunney, W.E., Li, J.Z., Cooper, S.J., Myers, R.M., 2017. Post-mortem molecular profiling of three psychiatric disorders. *Genome Med.* 9. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0458-5>
- Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Gogtay, N., 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol. Psychiatry* 17, 1228–1238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Ravichandran, C., Shinn, A.K., Öngür, D., Perlis, R.H., Cohen, B., 2017. Frequency of non-right-handedness in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 253, 267–269. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.011>
- Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K., 1990a. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264, 2511–2518.
- Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K., 1990b. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264, 2511–2518.
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R.S.E., Murray, R.M., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2010. Static and Dynamic Cognitive Deficits in Childhood Preceding Adult Schizophrenia: A 30-Year Study. *Am. J. Psychiatry* 167, 160–169. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040574>
- Robertson, G.S., Hori, S.E., Powell, K.J., 2006. Schizophrenia: an integrative approach to modelling a complex disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 31, 157–167.
- Ruderfer, D.M., Fanous, A.H., Ripke, S., McQuillin, A., Amdur, R.L., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Cross-Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Gejman, P.V., O'Donovan, M.C., Andreassen, O.A., Djurovic, S., Hultman, C.M., Kelsoe, J.R., Jamain, S., Landén, M., Leboyer, M., Nimgaonkar, V., Nurnberger, J., Smoller, J.W., Craddock, N., Corvin, A., Sullivan, P.F., Holmans, P., Sklar,

P., Kendler, K.S., 2014. Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 19, 1017–1024. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.138>

Ruderfer, D.M., Ripke, S., McQuillin, A., Boocock, J., Stahl, E.A., Pavlides, J.M.W., Mullins, N., Charney, A.W., Ori, A.P., Loohuis, L.M.O., 2018. Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell* 173, 1705–1715.

Ruiz-Veguilla, M., Gurpegui, M., Barrigon, M.L., Ferrin, M., Marin, E., Rubio, J.L., Gutierrez, B., Pintor, A., Cervilla, J., 2009. Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use, in: *Schizophr Res. Netherlands*, pp. 158–64.

Sacco, K.A., Creeden, C., Reutenauer, E.L., George, T.P., 2008. Effects of galantamine on cognitive deficits in smokers and non-smokers with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 103, 326–327. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.05.004>

Sacco, K.A., Termine, A., Dudas, M.M., Seyal, A.A., Allen, T.M., Vessicchio, J.C., Wexler, B.E., George, T.P., 2006. Neuropsychological deficits in nonsmokers with schizophrenia: effects of a nicotinic antagonist. *Schizophr. Res.* 85, 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.025>

Sacco, K.A., Termine, A., Seyal, A., Dudas, M.M., Vessicchio, J.C., Krishnan-Sarin, S., Jatlow, P.I., Wexler, B.E., George, T.P., 2005. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 649–659. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.649>

Sánchez-Gutiérrez, T., García-Portilla, M.P., Parellada, M., Bobes, J., Calvo, A., Moreno-Izco, L., González-Pinto, A., Lobo, A., de la Serna, E., Cabrera, B., Torrent, C., Roldán, L., Sanjuan, J., Ibáñez, Á., Sánchez-Torres, A.M., Corripio, I., Bernardo, M., Cuesta, M.J., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Castro-Fornieles, J., Baeza, I., Bioque, M., Mezquida, G., Lopez-Ilundain, J.M., Alonso, A., Rabela, M., López, P., Zorrilla, I., Arbej, J., Rivero, G., Aguilar, E.J., Mané, A., Bergé, D., Contreras, F., Albacete, A., García-Álvarez, L., Al-Halabí, S., Gutiérrez, M., Segarra, R., Morales-Muñoz, I., Rodríguez-Jimenez, R., Butjosa, A., Usall, J., Sarró, S., Landín-Romero, R., Ruiz, J.S., Balanzá, V., 2018. Smoking does not impact social and non-social cognition in patients with first episode psychosis. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.025>

Satz, P., Green, M.F., 1999. Atypical handedness in schizophrenia: some methodological and theoretical issues. *Schizophr. Bull.* 25, 63–78.

Schmidt-Kastner, R., van Os, J., Esquivel, G., Steinbusch, H.W.M., Rutten, B.P.F., 2012. An environmental analysis of genes associated with schizophrenia: hypoxia and vascular factors as interacting elements in the neurodevelopmental model. *Mol. Psychiatry* 17, 1194–1205. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.183>

Schneider, M., Koch, M., 2007. The effect of chronic peripubertal cannabinoid treatment on deficient object recognition memory in rats after neonatal mPFC lesion. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 17, 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.03.009>

Schneider, M., Koch, M., 2005. Deficient social and play behavior in juvenile and adult rats after neonatal cortical lesion: effects of chronic pubertal cannabinoid treatment. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 30, 944–957. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300634>

Schubert, E.W., McNeil, T.F., 2004. Prospective study of neurological abnormalities in offspring of women with psychosis: birth to adulthood. *Am. J. Psychiatry* 161, 1030–1037.

Schürhoff, F., Fond, G., Borna, F., Bulzacka, E., Vilain, J., Capdevielle, D., Misdrabi, D., Leboyer, M., Llorca, P.-M., FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) collaborators, 2015. A National network of schizophrenia expert centres: An innovative tool to bridge the research-practice gap. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.*

30, 728–735. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.05.004>

Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W., 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 49, 1–52.

Shevlin, M., McElroy, E., Bentall, R.P., Reininghaus, U., Murphy, J., 2017. The Psychosis Continuum: Testing a Bifactor Model of Psychosis in a General Population Sample. *Schizophr. Bull.* 43, 133–141. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw067>

Shimizu, A., Endo, M., Yamaguchi, N., Torii, H., Isaki, K., 1985. Hand preference in schizophrenics and handedness conversion in their childhood. *Acta Psychiatr. Scand.* 72, 259–265.

Simpson, G.M., Angus, J.W., 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 212, 11–19.

Sommer, I., Ramsey, N., Kahn, R., Aleman, A., Bouma, A., 2001. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 178, 344–351.

Steinberg, M.L., Ziedonis, D.M., Krejci, J.A., Brandon, T.H., 2004. Motivational interviewing with personalized feedback: a brief intervention for motivating smokers with schizophrenia to seek treatment for tobacco dependence. *J. Consult. Clin. Psychol.* 72, 723–728. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.72.4.723>

Tidey, J.W., Colby, S.M., Xavier, E.M.H., 2014. Effects of smoking abstinence on cigarette craving, nicotine withdrawal, and nicotine reinforcement in smokers with and without schizophrenia. *Nicotine Tob. Res. Off. J. Soc. Res. Nicotine Tob.* 16, 326–334. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntt152>

Tienari, P., Wynne, L.C., Läksy, K., Moring, J., Nieminen, P., Sorri, A., Lahti, I., Wahlberg, K.-E., 2003. Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160, 1587–1594. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1587>

Torrey, E.F., Bartko, J.J., Lun, Z.-R., Yolken, R.H., 2007. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 33, 729–736. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl050>

Torrey, E.F., Yolken, R.H., 2018. To the Editor: How statistics killed the cat. *Psychol. Med.* 48, 175. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001155>

Ursini, G., Punzi, G., Chen, Q., Marenco, S., Robinson, J.F., Porcelli, A., Hamilton, E.G., Mitjans, M., Maddalena, G., Begemann, M., Seidel, J., Yanamori, H., Jaffe, A.E., Berman, K.F., Egan, M.F., Straub, R.E., Colantuoni, C., Blasi, G., Hashimoto, R., Rujescu, D., Ehrenreich, H., Bertolino, A., Weinberger, D.R., 2018. Convergence of placenta biology and genetic risk for schizophrenia. *Nat. Med.* 24, 792–801. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0021-y>

van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R.V., Ravelli, A., 2000. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr. Res.* 45, 11–20.

van Os, J., Kenis, G., Rutten, B.P.F., 2010. The environment and schizophrenia. *Nature* 468, 203–212. <https://doi.org/10.1038/nature09563>

Vaucher, J., Keating, B.J., Lasserre, A.M., Gan, W., Lyall, D.M., Ward, J., Smith, D.J., Pell, J.P., Sattar, N., Paré, G., Holmes, M.V., 2018. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Mol. Psychiatry* 23, 1287–1292. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.252>

Verdoux, H., Mury, M., Besançon, G., Bourgeois, M., 1996. [Comparative study of substance dependence comorbidity in bipolar, schizophrenic and schizoaffective disorders]. *L'Encéphale* 22, 95–101.

Vermeulen, J.M., Schirmbeck, F., Blankers, M., van Tricht, M., Bruggeman, R., van den Brink, W., de Haan, L., Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators,

2018. Association Between Smoking Behavior and Cognitive Functioning in Patients With Psychosis, Siblings, and Healthy Control Subjects: Results From a Prospective 6-Year Follow-Up Study. *Am. J. Psychiatry* appiajp201818010069. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18010069>
- Walker, E., Lewis, N., Loewy, R., Palyo, S., 1999. Motor dysfunction and risk for schizophrenia. *Dev. Psychopathol.* 11, 509–523.
- Walker, E.F., Savoie, T., Davis, D., 1994. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 20, 441–451.
- Webb, J.R., Schroeder, M.I., Chee, C., Dial, D., Hana, R., Jefe, H., Mays, J., Molitor, P., 2013. Left-Handedness Among a Community Sample of Psychiatric Outpatients Suffering From Mood and Psychotic Disorders. *SAGE Open* 3, 2158244013503166. <https://doi.org/10.1177/2158244013503166>
- Werbelloff, N., Drukker, M., Dohrenwend, B.P., Levav, I., Yoffe, R., van Os, J., Davidson, M., Weiser, M., 2012. Self-reported attenuated psychotic symptoms as forerunners of severe mental disorders later in life. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 467–475. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1580>
- Wing, V.C., Bacher, I., Sacco, K.A., George, T.P., 2011. Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. *Psychiatry Res.* 188, 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.05.037>
- Wood, S.J., Pantelis, C., Yung, A.R., Velakoulis, D., McGorry, P.D., 2009. Brain changes during the onset of schizophrenia: implications for neurodevelopmental theories. *Med. J. Aust.* 190, S10-13.
- Xu, B., Ionita-Laza, I., Roos, J.L., Boone, B., Woodrick, S., Sun, Y., Levy, S., Gogos, J.A., Karayiorgou, M., 2012. De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nat. Genet.* 44, 1365–1369. <https://doi.org/10.1038/ng.2446>
- Yokoyama, N., Sasaki, H., Mori, Y., Ono, M., Tsurumi, K., Kawada, R., Matsumoto, Y., Yoshihara, Y., Sugihara, G., Miyata, J., Murai, T., Takahashi, H., 2018. Additive Effect of Cigarette Smoking on Gray Matter Abnormalities in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 44, 535–541. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx092>
- Yucel, M., Bora, E., Lubman, D.I., Solowij, N., Brewer, W.J., Cotton, S.M., Conus, P., Takagi, M.J., Fornito, A., Wood, S.J., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2010. The Impact of Cannabis Use on Cognitive Functioning in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Existing Findings and New Data in a First-Episode Sample, in: *Schizophr Bull.*
- Yung, A.R., Phillips, L.J., Yuen, H.P., McGorry, P.D., 2004. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr. Res.* 67, 131–142. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00192-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00192-0)
- Zammit, S., Moore, T.H., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G., 2008. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review, in: *Br J Psychiatry. England*, pp. 357–63.
- Zubin, J., Spring, B., 1977. Vulnerability: A new view of schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 86, 103–126. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103>
- Adamson, S.J., Sellman, J.D., 2003. A prototype screening instrument for cannabis use disorder: the Cannabis Use Disorders Identification Test (CUDIT) in an alcohol-dependent clinical sample. *Drug Alcohol Rev.* 22, 309–315. <https://doi.org/10.1080/0959523031000154454>
- Agrawal, S., Karan, A., Selvaraj, S., Bhan, N., Subramanian, S.V., Millett, C., 2013. Socio-economic patterning of tobacco use in Indian states. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 17, 1110–1117. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0916>
- Ahlers, E., Hahn, E., Ta, T.M.T., Goudarzi, E., Dettling, M., Neuhaus, A.H., 2014. Smoking improves divided attention in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 231, 3871–3877. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3525-2>
- Andréasson, S., Allebeck, P., Engström, A., Rydberg, U., 1987. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet Lond. Engl.* 2, 1483–1486.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., 2002. Cannabis use in

adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325, 1212–1213.

Auxéméry, Y., Fidelle, G., 2011. [Psychosis and trauma. Theoretical links between post-traumatic and psychotic symptoms]. *L'Encephale* 37, 433–438. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2010.12.001>

Barnes, T.R., 1989. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 154, 672–676.

Barona, A., Reynolds, C.R., Chastain, R., 1984. A demographically based index of premorbid intelligence for the WAIS—R. *J. Consult. Clin. Psychol.* 52, 885–887. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.52.5.885>

Barr, R.S., Culhane, M.A., Jubelt, L.E., Mufti, R.S., Dyer, M.A., Weiss, A.P., Deckersbach, T., Kelly, J.F., Freudenreich, O., Goff, D.C., Evins, A.E., 2008. The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 33, 480–490. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301423>

Bartholomeusz, C.F., Cropley, V.L., Wannan, C., Di Biase, M., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2017. Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories and implications for the staging model. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 51, 455–476. <https://doi.org/10.1177/0004867416670522>

Beale, C., Broyd, S.J., Chye, Y., Suo, C., Schira, M., Galettis, P., Martin, J.H., Yücel, M., Solowij, N., 2018. Prolonged Cannabinoid Effects on Hippocampal Subfield Volumes in Current Cannabis Users. *Cannabis Cannabinoid Res.* 3, 94–107. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0047>

Berg, S.A., Sentir, A.M., Bell, R.L., Engleman, E.A., Chambers, R.A., 2015. Nicotine Effects in Adolescence and Adulthood on Cognition and $\alpha\beta 2$ -Nicotinic Receptors in the Neonatal Ventral Hippocampal Lesion Rat Model of Schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 232, 1681–1692. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3800-2>

Berna, F., Misdrahi, D., Boyer, L., Aouizerate, B., Brunel, L., Capdevielle, D., Chereau, I., Danion, J.M., Dorey, J.M., Dubertret, C., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Lancon, C., Mallet, J., Rey, R., Passerieux, C., Schandrin, A., Schurhoff, F., Tronche, A.M., Urbach, M., Vidailhet, P., Llorca, P.M., Fond, G., FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group, 2015. Akathisia: prevalence and risk factors in a community-dwelling sample of patients with schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. *Schizophr. Res.* 169, 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.040>

Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G.D., Pancheri, P., 2002. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 252, 86–92. <https://doi.org/10.1007/s00406-002-0366-5>

Biswas, P., Malhotra, S., Malhotra, A., Gupta, N., 2007. Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr. Scand.* 115, 295–303. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00901.x>

Bloomfield, M.A.P., Ashok, A.H., Volkow, N.D., Howes, O.D., 2016. The effects of $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature* 539, 369–377. <https://doi.org/10.1038/nature20153>

Boggs, D.L., Surti, T.S., Esterlis, I., Pittman, B., Cosgrove, K., Sewell, R.A., Ranganathan, M., D'Souza, D.C., 2018. Minimal effects of prolonged smoking abstinence or resumption on cognitive performance challenge the “self-medication” hypothesis in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 194, 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.047>

Bohn, M.J., Babor, T.F., Kranzler, H.R., 1995. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J. Stud. Alcohol* 56, 423–432.

Bombin, I., Arango, C., Buchanan, R.W., 2005. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr. Bull.* 31, 962–977. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi028>

Brennand, K.J., Simone, A., Jou, J., Gelboin-Burkhart, C., Tran, N., Sangar, S., Li, Y., Mu, Y., Chen, G., Yu, D., McCarthy, S., Sebat, J., Gage, F.H., 2011. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature* 473, 221–225. <https://doi.org/10.1038/nature09915>

Brennand, K.J., Simone, A., Tran, N., Gage, F.H., 2012. Modeling psychiatric disorders at the cellular and network levels. *Mol. Psychiatry* 17, 1239–1253. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.20>

Brody, A.L., Hubert, R., Enoki, R., Garcia, L.Y., Mamoun, M.S., Okita, K., London, E.D., Nurmi, E.L., Seaman, L.C., Mandelkern, M.A., 2017. Effect of Cigarette Smoking on a Marker for Neuroinflammation: A [(11)C]DAA1106 Positron Emission Tomography Study. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 42, 1630–1639. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.48>

Brody, A.L., Olmstead, R.E., London, E.D., Farahi, J., Meyer, J.H., Grossman, P., Lee, G.S., Huang, J., Hahn, E.L., Mandelkern, M.A., 2004. Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *Am. J. Psychiatry* 161, 1211–1218. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.7.1211>

Bromet, E.J., Havenaar, J.M., Guey, L.T., 2011. A 25 year retrospective review of the psychological consequences of the Chernobyl accident. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B.* 23, 297–305. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.01.501>

Brown, A.S., 2011. The environment and susceptibility to schizophrenia, in: *Prog Neurobiol.* Published by Elsevier Ltd., England, pp. 23–58.

Bühler, B., Hambrecht, M., Löffler, W., an der Heiden, W., Häfner, H., 2002. Precipitation and determination of

the onset and course of schizophrenia by substance abuse--a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr. Res.* 54, 243–251.

Byrne, M., Agerbo, E., Bennedsen, B., Eaton, W.W., Mortensen, P.B., 2007. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr. Res.* 97, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.07.018>

Cannon, M., Jones, P.B., Murray, R.M., 2002. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry* 159, 1080–1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>

Carletti, F., Woolley, J.B., Bhattacharyya, S., Perez-Iglesias, R., Fusar Poli, P., Valmaggia, L., Broome, M.R., Bramon, E., Johns, L., Giampietro, V., Williams, S.C.R., Barker, G.J., McGuire, P.K., 2012. Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. *Schizophr. Bull.* 38, 1170–1179. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs053>

Chan, R.C.K., Cui, H.-R., Chu, M.-Y., Zhang, T.-H., Wang, Ya, Wang, Yi, Li, Z., Lui, S.S.Y., Wang, J.-J., Cheung, E.F.C., 2018. Neurological soft signs precede the onset of schizophrenia: a study of individuals with schizotypy, ultra-high-risk individuals, and first-onset schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 268, 49–56. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0828-4>

Chan, R.C.K., Xu, T., Heinrichs, R.W., Yu, Y., Wang, Y., 2010. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 36, 1089–1104. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp011>

Ciompi, L., 1980. Catamnestic long-term study on the course of life and aging of schizophrenics. *Schizophr Bull* 6, 606–18.

Coelewij, L., Curtis, D., 2018. Mini-review: Update on the genetics of schizophrenia. *Ann. Hum. Genet.* 82, 239–243. <https://doi.org/10.1111/ahg.12259>

Cosgrave, J., Haines, R., van Heugten-van der Kloet, D., Purple, R., Porcheret, K., Foster, R., Wulff, K., 2018. The interaction between subclinical psychotic experiences, insomnia and objective measures of sleep. *Schizophr. Res.* 193, 204–208. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.058>

Costentin, J., 2014. [Cannabis in France, new insights]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 198, 517–526.

de Leon, J., Diaz, F.J., 2005. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr. Res.* 76, 135–157. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.010>

Dean, B., Sundram, S., Bradbury, R., Scarr, E., Copolov, D., 2001. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 103, 9–15.

Deep-Soboslay, A., Hyde, T.M., Callicott, J.P., Lener, M.S., Verchinski, B.A., Apud, J.A., Weinberger, D.R., Elvevåg, B., 2010. Handedness, heritability, neurocognition and brain asymmetry in schizophrenia. *Brain J. Neurol.* 133, 3113–3122. <https://doi.org/10.1093/brain/awq160>

Dekker, N., Schmitz, N., Peters, B.D., van Amelsvoort, T.A., Linszen, D.H., de Haan, L., 2010. Cannabis use and callosal white matter structure and integrity in recent-onset schizophrenia, in: *Psychiatry Res. Ireland*, pp. 51–6.

Dervaux, A., Bayle, F.J., Krebs, M.-O., 2002. Substance misuse among people with schizophrenia: similarities and differences between the UK and France. *Br. J. Psychiatry* 180, 381–381. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.4.381-a>

Dickson, H., Laurens, K.R., Cullen, A.E., Hodgins, S., 2012. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol. Med.* 42, 743–755. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001693>

Dong, E., Nelson, M., Grayson, D.R., Costa, E., Guidotti, A., 2008. Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 13614–13619. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805493105>

Dragovic, M., Hammond, G., 2005. Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatr. Scand.* 111, 410–419. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00519.x>

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2000. , DSM Library. American Psychiatric Association.

D'Souza, D.C., Abi-Saab, W.M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Gueorguieva, R., Cooper, T.B., Krystal, J.H., 2005. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry* 57, 594–608. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.006>

D'Souza, D.C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y.-T., Braley, G., Gueorguieva, R., Krystal, J.H., 2004. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 29, 1558–1572. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300496>

Dubertret, C., Bidard, I., Ades, J., Gorwood, P., 2006. Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction, in: *Schizophr Res.*

Netherlands, pp. 284–90.

- Dyer, M.A., Freudenreich, O., Culhane, M.A., Pachas, G.N., Deckersbach, T., Murphy, E., Goff, D.C., Evins, A.E., 2008. High-dose galantamine augmentation inferior to placebo on attention, inhibitory control and working memory performance in nonsmokers with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 102, 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.12.491>
- Eaton, W.W., Romanoski, A., Anthony, J.C., Nestadt, G., 1991. Screening for psychosis in the general population with a self-report interview. *J. Nerv. Ment. Dis.* 179, 689–693.
- Fernandez-Espejo, E., Viveros, M.-P., Núñez, L., Ellenbroek, B.A., Rodriguez de Fonseca, F., 2009. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 206, 531–549. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1612-6>
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 2002. SCID 1.0.
- Fornito, A., Yoon, J., Zalesky, A., Bullmore, E.T., Carter, C.S., 2011. General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance. *Biol. Psychiatry* 70, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.019>
- Foulds, J., Toone, B., 1995. A case of nicotine psychosis? *Addict. Abingdon Engl.* 90, 435–437.
- Freedman, R., 2014. α 7-nicotinic acetylcholine receptor agonists for cognitive enhancement in schizophrenia. *Annu. Rev. Med.* 65, 245–261. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-092112-142937>
- Freedman, R., Olincy, A., Buchanan, R.W., Harris, J.G., Gold, J.M., Johnson, L., Allensworth, D., Guzman-Bonilla, A., Clement, B., Ball, M.P., Kutnick, J., Pender, V., Martin, L.F., Stevens, K.E., Wagner, B.D., Zerbe, G.O., Soti, F., Kem, W.R., 2008. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 165, 1040–1047. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07071135>
- Gage, S.H., Jones, H.J., Burgess, S., Bowden, J., Davey Smith, G., Zammit, S., Munafò, M.R., 2017. Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study. *Psychol. Med.* 47, 971–980. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003172>
- Gage, S.H., Munafò, M.R., 2015. Smoking as a causal risk factor for schizophrenia. *Lancet Psychiatry* 2, 778–779. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00333-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00333-8)
- Geschwind, N., Galaburda, A.M., 1985. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch. Neurol.* 42, 428–459.
- Gilmore, J.H., Kang, C., Evans, D.D., Wolfe, H.M., Smith, J.K., Lieberman, J.A., Lin, W., Hamer, R.M., Styner, M., Gerig, G., 2010. Prenatal and neonatal brain structure and white matter maturation in children at high risk for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 167, 1083–1091. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101492>
- Gilmore, J.H., Knickmeyer, R.C., Gao, W., 2018. Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 123–137. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.1>
- Gourion, D., Goldberger, C., Bourdel, M.-C., Bayle, F.J., Millet, B., Olie, J.-P., Krebs, M.-O., 2003. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr. Res.* 63, 181–187.
- Grant, B.F., Kaplan, K., 2005. Source and Accuracy Statement for the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
- Green, B., Young, R., Kavanagh, D., 2005. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 187, 306–313. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.4.306>
- Green, M.F., Satz, P., Gaier, D.J., Ganzell, S., Kharabi, F., 1989. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 15, 91–99.
- Guignard, R., BECK, F., WILQUIN, J.L., ANDLER, V., NGUYEN-THANH, V., RICHARD, J.B., ARWIDSON, P., 2015. La consommation de tabac en France et son évolution : résultats du Baromètre santé 2014. *Bull. Épidémiologique Hebd.* 281–288.
- Gurillo, P., Jauhar, S., Murray, R.M., MacCabe, J.H., 2015. Does tobacco use cause psychosis? Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2, 718–725. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00152-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00152-2)
- Guy, W.A., 1976. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), in: ECDU Assessment Manual for Psychopharmacology. Department of Health Education and Welfare, Washington, DC, pp. 534–537.
- Habets, P., Marcelis, M., Gronenschild, E., Drukker, M., van Os, J., Genetic Risk and Outcome of Psychosis (G.R.O.U.P.), 2011. Reduced cortical thickness as an outcome of differential sensitivity to environmental risks in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 69, 487–494. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.08.010>
- Hahn, B., Harvey, A.N., Concheiro-Guisan, M., Huestis, M.A., Holcomb, H.H., Gold, J.M., 2013. A Test of the Cognitive Self-Medication Hypothesis of Tobacco Smoking in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 74, 436–443. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.017>
- Hallett, M., Lebedowska, M.K., Thomas, S.L., Stanhope, S.J., Denckla, M.B., Rumsey, J., 1993. Locomotion of autistic adults. *Arch. Neurol.* 50, 1304–1308.
- Harrison, P.J., 2015. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* 29, 85–96. <https://doi.org/10.1177/0269881114553647>
- Heishman, S.J., Kleykamp, B.A., Singleton, E.G., 2010. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and

smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl.)* 210, 453–469. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1848-1>

Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., van Os, J., 2005. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr. Bull.* 31, 608–612. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi027>

Hill, A.B., 1965. THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION? *Proc. R. Soc. Med.* 58, 295–300.

Hoffman, G.E., Schrode, N., Flaherty, E., Brennand, K.J., 2018. New considerations for hiPSC-based models of neuropsychiatric disorders. *Mol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0029-1>

Howes, O.D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., Kapur, S., 2012. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 776–786. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>

Howes, O.D., McCutcheon, R., 2017. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl. Psychiatry* 7, e1024. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.278>

Hunter, A., Murray, R., Asher, L., Leonardi-Bee, J., 2018. The Effects of Tobacco Smoking, and Prenatal Tobacco Smoke Exposure, on Risk of Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nicotine Tob. Res.* <https://doi.org/10.1093/ntr/nty160>

International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen), Amare, A.T., Schubert, K.O., Hou, L., Clark, S.R., Papiol, S., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Tekola-Ayele, F., Hsu, Y.-H., Shekhtman, T., Adli, M., Akula, N., Akiyama, K., Arda, R., Arias, B., Aubry, J.-M., Backlund, L., Bhattacharjee, A.K., Bellivier, F., Benabarre, A., Bengesser, S., Biernacka, J.M., Birner, A., Brichant-Petitjean, C., Cervantes, P., Chen, H.-C., Chillotti, C., Cichon, S., Cruceanu, C., Czerski, P.M., Dalkner, N., Dayer, A., Del Zompo, M., DePaulo, J.R., Étain, B., Falkai, P., Forstner, A.J., Frisen, L., Frye, M.A., Fullerton, J.M., Gard, S., Garnham, J.S., Goes, F.S., Grigoriou-Serbanescu, M., Grof, P., Hashimoto, R., Hauser, J., Herms, S., Hoffmann, P., Hofmann, A., Jamain, S., Jiménez, E., Kahn, J.-P., Kassem, L., Kuo, P.-H., Kato, T., Kelsoe, J., Kittel-Schneider, S., Kliwicki, S., König, B., Kusumi, I., Laje, G., Landén, M., Lavebratt, C., Leboyer, M., Leckband, S.G., Tortorella, A., Manchia, M., Martinsson, L., McCarthy, M.J., McElroy, S., Colom, F., Mitjans, M., Mondimore, F.M., Monteleone, P., Nievergelt, C.M., Nöthen, M.M., Novák, T., O'Donovan, C., Ozaki, N., Ösby, U., Pfennig, A., Potash, J.B., Reif, A., Reininghaus, E., Rouleau, G.A., Rybakowski, J.K., Schalling, M., Schofield, P.R., Schweizer, B.W., Severino, G., Shilling, P.D., Shimoda, K., Simhandl, C., Slaney, C.M., Squassina, A., Stamm, T., Stopkova, P., Maj, M., Turecki, G., Vieta, E., Volkert, J., Witt, S., Wright, A., Zandi, P.P., Mitchell, P.B., Bauer, M., Alda, M., Rietschel, M., McMahon, F.J., Schulze, T.G., Baune, B.T., 2018. Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder: A Genome-Wide Association Study. *JAMA Psychiatry* 75, 65–74. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3433>

Ising, H.K., Veling, W., Loewy, R.L., Rietveld, M.W., Rietdijk, J., Dragt, S., Klaassen, R.M.C., Nieman, D.H., Wunderink, L., Linszen, D.H., van der Gaag, M., 2012. The validity of the 16-item version of the Prodromal Questionnaire (PQ-16) to screen for ultra high risk of developing psychosis in the general help-seeking population. *Schizophr. Bull.* 38, 1288–1296. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs068>

Janno, S., Holi, M.M., Tuisku, K., Wahlbeck, K., 2005. Validity of Simpson-Angus Scale (SAS) in a naturalistic schizophrenia population. *BMC Neurol.* 5, 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-5-5>

Jansiewicz, E.M., Goldberg, M.C., Newschaffer, C.J., Denckla, M.B., Landa, R., Mostofsky, S.H., 2006. Motor signs distinguish children with high functioning autism and Asperger's syndrome from controls. *J. Autism Dev. Disord.* 36, 613–621. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0109-y>

Jarskog, L.F., Glantz, L.A., Gilmore, J.H., Lieberman, J.A., 2005. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 846–858. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.03.010>

Jubelt, L.E., Barr, R.S., Goff, D.C., Logvinenko, T., Weiss, A.P., Evins, A.E., 2008. Effects of transdermal nicotine on episodic memory in non-smokers with and without schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 199, 89–98. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1133-8>

Kahn, R.S., Keefe, R.S.E., 2013. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 70, 1107–1112. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>

Karlsgodt, K.H., 2016. Diffusion Imaging of White Matter In Schizophrenia: Progress and Future Directions. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* 1, 209–217. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2015.12.001>

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.

Kaymaz, N., Drukker, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., Werbeloff, N., Weiser, M., Lataster, T., van Os, J., 2012. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol. Med.* 42, 2239–2253. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002911>

Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC, 1996. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and

diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a us community sample: The national comorbidity survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 53, 1022–1031. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830110060007>

Kendler, K.S., Lönn, S.L., Sundquist, J., Sundquist, K., 2015. Smoking and Schizophrenia in Population Cohorts of Swedish Women and Men: A Prospective Co-Relative Control Study. *Am. J. Psychiatry* 172, 1092–1100. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010126>

Keshavan, M.S., 1999. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J. Psychiatr. Res.* 33, 513–521.

Klimkeit, E.I., Bradshaw, J.L., 2006. Anomalous lateralisation in neurodevelopmental disorders. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 42, 113–116.

Koenders, L., Machielsen, M.W.J., van der Meer, F.J., van Gassel, A.C.M., Meijer, C.J., van den Brink, W., Koeter, M.W.J., Caan, M.W.A., Cousijn, J., den Braber, A., van 't Ent, D., Rive, M.M., Schene, A.H., van de Giessen, E., Huyser, C., de Kwaastent, B.P., Veltman, D.J., de Haan, L., 2015. Brain volume in male patients with recent onset schizophrenia with and without cannabis use disorders. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 40, 197–206. <https://doi.org/10.1503/jpn.140081>

Kraepelin, E., 1919. Demencia Praecox and paraphrenia (trad par Barclay RM).

Krakauer, K., Ebdrup, B.H., Glenthøj, B.Y., Raghava, J.M., Nordholm, D., Randers, L., Rostrup, E., Nordentoft, M., 2017. Patterns of white matter microstructure in individuals at ultra-high-risk for psychosis: associations to level of functioning and clinical symptoms. *Psychol. Med.* 47, 2689–2707. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001210>

Le Strat, Y., Le Foll, B., 2011. Obesity and cannabis use: results from 2 representative national surveys. *Am. J. Epidemiol.* 174, 929–933. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr200>

Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M.X., Furukawa, T., Cipriani, A., Geddes, J., Davis, J.M., 2015. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr. Bull.* 41, 1397–1402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv037>

Levander, S., Eberhard, J., Lindström, E., 2007. Nicotine use and its correlates in patients with psychosis. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 27–32. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01085.x>

Leweke, F.M., Giuffrida, A., Koethe, D., Schreiber, D., Nolden, B.M., Kranaster, L., Neatby, M.A., Schneider, M., Gerth, C.W., Hellmich, M., Klosterkötter, J., Piomelli, D., 2007. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr. Res.* 94, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.04.025>

Leweke, F.M., Giuffrida, A., Wurster, U., Emrich, H.M., Piomelli, D., 1999. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 10, 1665–1669.

Lim, C., Chong, S.A., Keefe, R.S.E., 2009. Psychosocial factors in the neurobiology of schizophrenia: a selective review. *Ann. Acad. Med. Singapore* 38, 402–406.

Linscott, R.J., van Os, J., 2013. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol. Med.* 43, 1133–1149. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001626>

Liu, M., Zeng, L.-L., Shen, H., Liu, Z., Hu, D., 2012. Potential risk for healthy siblings to develop schizophrenia: evidence from pattern classification with whole-brain connectivity. *Neuroreport* 23, 265–269. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32834f60a5>

Lorenzetti, V., Alonso-Lana, S., Youssef, G.J., Verdejo-Garcia, A., Suo, C., Cousijn, J., Takagi, M., Yücel, M., Solowij, N., 2016a. Adolescent Cannabis Use: What is the Evidence for Functional Brain Alteration? *Curr. Pharm. Des.* 22, 6353–6365. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160805155922>

Lorenzetti, V., Solowij, N., Yücel, M., 2016b. The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. *Biol. Psychiatry* 79, e17-31. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.11.013>

Loukola, A., Hällfors, J., Korhonen, T., Kaprio, J., 2014. Genetics and smoking. *Curr. Addict. Rep.* 1, 75–82. <https://doi.org/10.1007/s40429-013-0006-3>

Malchow, B., Hasan, A., Fusar-Poli, P., Schmitt, A., Falkai, P., Wobrock, T., 2013. Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: a review of the available evidence. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263, 3–13. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0346-3>

Mallet, J., 2012. Place de la consommation de cannabis parmi les facteurs de vulnérabilité de la schizophrénie (Médecine). Paris Descartes, Paris.

Mallet, J., Le Strat, Y., Schürhoff, F., Mazer, N., Portalier, C., Andrianarisoa, M., Aouizerate, B., Berna, F., Brunel, L., Capdevielle, D., Chereau, I., D'Amato, T., Denizot, H., Dubreucq, J., Faget, C., Gabayet, F., Lançon, C., Llorca, P.M., Misdrahi, D., Rey, R., Roux, P., Schandrin, A., Urbach, M., Vidailhet, P., Fond, G., Dubertret, C., FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group, 2017. Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 79, 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.026>

Maric, N.P., Svrakic, D.M., 2012. Why schizophrenia genetics needs epigenetics: a review. *Psychiatr. Danub.*

24, 2–18.

- McGrath, J.J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L., Benjet, C., Bromet, E.J., Browne, M.O., Caldas de Almeida, J.M., Chiu, W.T., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J.M., Ten Have, M., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Lim, C.C.W., Navarro-Mateu, F., Sampson, N., Posada-Villa, J., Kendler, K.S., Kessler, R.C., 2016. The Bidirectional Associations Between Psychotic Experiences and DSM-IV Mental Disorders. *Am. J. Psychiatry* 173, 997–1006. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15101293>
- McGuire, P.K., Jones, P., Harvey, I., Williams, M., McGuffin, P., Murray, R.M., 1995. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr. Res.* 15, 277–281.
- Meier, M.H., Caspi, A., Reichenberg, A., Keefe, R.S.E., Fisher, H.L., Harrington, H., Houts, R., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2014. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am. J. Psychiatry* 171, 91–101. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12111438>
- Millan, M.J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., Gallinat, J., Giedd, J., Grayson, D.R., Heinrichs, M., Kahn, R., Krebs, M.-O., Leboyer, M., Lewis, D., Marin, O., Marin, P., Meyer-Lindenberg, A., McGorry, P., McGuire, P., Owen, M.J., Patterson, P., Sawa, A., Spedding, M., Uhlhaas, P., Vaccarino, F., Wahlestedt, C., Weinberger, D., 2016. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat. Rev. Drug Discov.* 15, 485–515. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
- Molloy, C., Conroy, R.M., Cotter, D.R., Cannon, M., 2011. Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. *Schizophr. Bull.* 37, 1104–1110. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr091>
- Moore, T.H.M., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R.E., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G., 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet Lond. Engl.* 370, 319–328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61162-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61162-3)
- Moser, D.A., Doucet, G.E., Lee, W.H., Rasgon, A., Krinsky, H., Leib, E., Ing, A., Schumann, G., Rasgon, N., Frangou, S., 2018. Multivariate Associations Among Behavioral, Clinical, and Multimodal Imaging Phenotypes in Patients With Psychosis. *JAMA Psychiatry* 75, 386. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4741>
- Nader, D.A., Sanchez, Z.M., 2018. Effects of regular cannabis use on neurocognition, brain structure, and function: a systematic review of findings in adults. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 44, 4–18. <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1306746>
- National Adult Reading Test (NART) test manual (Part 1 [WWW Document]), n.d. URL http://www.academia.edu/2515150/National_Adult_Reading_Test_NART_test_manual_Part_1 (accessed 7.27.15).
- Novak, G., Seeman, P., Le Foll, B., 2010. Exposure to nicotine produces an increase in dopamine D2(High) receptors: a possible mechanism for dopamine hypersensitivity. *Int. J. Neurosci.* 120, 691–697. <https://doi.org/10.3109/00207454.2010.513462>
- Nowakowska, C., Sachs, G.S., Zarate, C.A., Marangell, L.B., Calabrese, J.R., Goldberg, J.F., Ketter, T.A., 2008. Increased rate of non-right-handedness in patients with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 69, 866–867.
- Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., 1984. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr. Bull.* 10, 300–312.
- Ohi, K., Kuwata, A., Shimada, T., Kataoka, Y., Yasuyama, T., Uehara, T., Kawasaki, Y., 2018. Genome-Wide Variants Shared Between Smoking Quantity and Schizophrenia on 15q25 Are Associated With CHRNA5 Expression in the Brain. *Schizophr. Bull.* <https://doi.org/10.1093/schbul/sby093>
- Olincy, A., Harris, J.G., Johnson, L.L., Pender, V., Kongs, S., Allensworth, D., Ellis, J., Zerbe, G.O., Leonard, S., Stevens, K.E., Stevens, J.O., Martin, L., Adler, L.E., Soti, F., Kem, W.R., Freedman, R., 2006. Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 630–638. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.6.630>
- Paquette, D., Laporte, L., Bigras, M., Zoccolillo, M., 2004. Validation de la version française du CTQ et prévalence de l’histoire de maltraitance I. *Santé Ment. Au Québec* 29, 201–220. <https://doi.org/10.7202/008831ar>
- Parikh, V., Kutlu, M.G., Gould, T.J., 2016. nAChR dysfunction as a common substrate for schizophrenia and comorbid nicotine addiction: Current trends and perspectives. *Schizophr. Res.* 171, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.020>
- Pasman, J.A., Verweij, K.J.H., Gerring, Z., Stringer, S., Sanchez-Roige, S., Treur, J.L., Abdellaoui, A., Nivard, M.G., Baselmans, B.M.L., Ong, J.-S., Ip, H.F., van der Zee, M.D., Bartels, M., Day, F.R., Fontanillas, P., Elson, S.L., 23andMe Research Team, de Wit, H., Davis, L.K., MacKillop, J., Substance Use Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, International Cannabis Consortium, Derringer, J.L., Branje, S.J.T., Hartman, C.A., Heath, A.C., van Lier, P.A.C., Madden, P.A.F., Mägi, R., Meeus, W., Montgomery, G.W., Oldehinkel, A.J., Pausova, Z., Ramos-Quiroga, J.A., Paus, T., Ribases, M., Kaprio, J., Boks, M.P.M., Bell, J.T., Spector, T.D., Gelernter, J., Boomsma, D.I., Martin, N.G., MacGregor, S., Perry, J.R.B., Palmer, A.A., Posthuma, D., Munafò, M.R., Gillespie, N.A., Derks, E.M., Vink, J.M., 2018. GWAS of lifetime cannabis

use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia. *Nat. Neurosci.* 21, 1161–1170. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0206-1>

Perkins, K.A., Roy Chengappa, K.N., Karelitz, J.L., Boldry, M.C., Michael, V., Herb, T., Gannon, J., Brar, J., Ford, L., Rassnick, S., Brunzell, D.H., 2018. Initial Cross-Over Test of A Positive Allosteric Modulator of Alpha-7 Nicotinic Receptors to Aid Cessation in Smokers With Or Without Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 43, 1334–1342. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.292>

Petanjek, Z., Judaš, M., Šimic, G., Rasin, M.R., Uylings, H.B.M., Rakic, P., Kostovic, I., 2011. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 13281–13286. <https://doi.org/10.1073/pnas.1105108108>

Pomerleau, C.S., Carton, S.M., Lutzke, M.L., Flessland, K.A., Pomerleau, O.F., 1994. Reliability of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire and the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. *Addict. Behav.* 19, 33–39.

Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., Murray, R., Harrington, H., 2000. Children’s self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 1053–1058.

Prochaska, J.J., Das, S., Young-Wolff, K.C., 2016. Smoking, Mental Illness, and Public Health. *Annu. Rev. Public Health.* <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044618>

Prochaska, J.J., Hall, S.M., Bero, L.A., 2008. Tobacco use among individuals with schizophrenia: what role has the tobacco industry played? *Schizophr. Bull.* 34, 555–567. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm117>

Pruessner, M., Cullen, A.E., Aas, M., Walker, E.F., 2017. The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 73, 191–218. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.013>

Rabin, R.A., Sacco, K.A., George, T.P., 2009. Correlation of prepulse inhibition and Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and controls: effects of smoking status. *Schizophr. Res.* 114, 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.07.006>

Rais, M., Cahn, W., Van Haren, N., Schnack, H., Caspers, E., Hulshoff Pol, H., Kahn, R., 2008. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am. J. Psychiatry* 165, 490–496. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07071110>

Ramaker, R.C., Bowling, K.M., Lasseigne, B.N., Hagenauer, M.H., Hardigan, A.A., Davis, N.S., Gertz, J., Cartagena, P.M., Walsh, D.M., Vawter, M.P., Jones, E.G., Schatzberg, A.F., Barchas, J.D., Watson, S.J., Bunney, B.G., Akil, H., Bunney, W.E., Li, J.Z., Cooper, S.J., Myers, R.M., 2017. Post-mortem molecular profiling of three psychiatric disorders. *Genome Med.* 9. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0458-5>

Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Gogtay, N., 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol. Psychiatry* 17, 1228–1238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>

Ravichandran, C., Shinn, A.K., Öngür, D., Perlis, R.H., Cohen, B., 2017. Frequency of non-right-handedness in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 253, 267–269. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.011>

Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K., 1990a. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264, 2511–2518.

Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K., 1990b. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264, 2511–2518.

Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R.S.E., Murray, R.M., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2010. Static and Dynamic Cognitive Deficits in Childhood Preceding Adult Schizophrenia: A 30-Year Study. *Am. J. Psychiatry* 167, 160–169. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040574>

Robertson, G.S., Hori, S.E., Powell, K.J., 2006. Schizophrenia: an integrative approach to modelling a complex disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 31, 157–167.

Ruderfer, D.M., Fanous, A.H., Ripke, S., McQuillin, A., Amdur, R.L., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Cross-Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Gejman, P.V., O’Donovan, M.C., Andreassen, O.A., Djurovic, S., Hultman, C.M., Kelsoe, J.R., Jamain, S., Landén, M., Leboyer, M., Nimgaonkar, V., Nurnberger, J., Smoller, J.W., Craddock, N., Corvin, A., Sullivan, P.F., Holmans, P., Sklar, P., Kendler, K.S., 2014. Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 19, 1017–1024. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.138>

Ruderfer, D.M., Ripke, S., McQuillin, A., Boocock, J., Stahl, E.A., Pavlides, J.M.W., Mullins, N., Charney, A.W., Ori, A.P., Loohuis, L.M.O., 2018. Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell* 173, 1705–1715.

Ruiz-Veguilla, M., Gurpegui, M., Barrigon, M.L., Ferrin, M., Marin, E., Rubio, J.L., Gutierrez, B., Pintor, A.,

Cervilla, J., 2009. Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use, in: *Schizophr Res. Netherlands*, pp. 158–64.

Sacco, K.A., Creedon, C., Reutenauer, E.L., George, T.P., 2008. Effects of galantamine on cognitive deficits in smokers and non-smokers with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 103, 326–327. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.05.004>

Sacco, K.A., Termine, A., Dudas, M.M., Seyal, A.A., Allen, T.M., Vessicchio, J.C., Wexler, B.E., George, T.P., 2006. Neuropsychological deficits in nonsmokers with schizophrenia: effects of a nicotinic antagonist. *Schizophr. Res.* 85, 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.025>

Sacco, K.A., Termine, A., Seyal, A., Dudas, M.M., Vessicchio, J.C., Krishnan-Sarin, S., Jatlow, P.I., Wexler, B.E., George, T.P., 2005. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 649–659. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.649>

Sánchez-Gutiérrez, T., García-Portilla, M.P., Parellada, M., Bobes, J., Calvo, A., Moreno-Izco, L., González-Pinto, A., Lobo, A., de la Serna, E., Cabrera, B., Torrent, C., Roldán, L., Sanjuan, J., Ibáñez, Á., Sánchez-Torres, A.M., Corripio, I., Bernardo, M., Cuesta, M.J., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Castro-Fornieles, J., Baeza, I., Bioque, M., Mezquida, G., Lopez-Ilundain, J.M., Alonso, A., Rabela, M., López, P., Zorrilla, I., Arbej, J., Rivero, G., Aguilar, E.J., Mané, A., Bergé, D., Contreras, F., Albacete, A., García-Álvarez, L., Al-Halabí, S., Gutiérrez, M., Segarra, R., Morales-Muñoz, I., Rodríguez-Jimenez, R., Butjosa, A., Usall, J., Sarró, S., Landín-Romero, R., Ruiz, J.S., Balanzá, V., 2018. Smoking does not impact social and non-social cognition in patients with first episode psychosis. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.025>

Satz, P., Green, M.F., 1999. Atypical handedness in schizophrenia: some methodological and theoretical issues. *Schizophr. Bull.* 25, 63–78.

Schmidt-Kastner, R., van Os, J., Esquivel, G., Steinbusch, H.W.M., Rutten, B.P.F., 2012. An environmental analysis of genes associated with schizophrenia: hypoxia and vascular factors as interacting elements in the neurodevelopmental model. *Mol. Psychiatry* 17, 1194–1205. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.183>

Schneider, M., Koch, M., 2007. The effect of chronic peripubertal cannabinoid treatment on deficient object recognition memory in rats after neonatal mPFC lesion. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 17, 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.03.009>

Schneider, M., Koch, M., 2005. Deficient social and play behavior in juvenile and adult rats after neonatal cortical lesion: effects of chronic pubertal cannabinoid treatment. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 30, 944–957. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300634>

Schubert, E.W., McNeil, T.F., 2004. Prospective study of neurological abnormalities in offspring of women with psychosis: birth to adulthood. *Am. J. Psychiatry* 161, 1030–1037.

Schürhoff, F., Fond, G., Berna, F., Bulzacka, E., Vilain, J., Capdevielle, D., Misdrahi, D., Leboyer, M., Llorca, P.-M., FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) collaborators, 2015. A National network of schizophrenia expert centres: An innovative tool to bridge the research-practice gap. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 30, 728–735. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.05.004>

Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W., 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 49, 1–52.

Shevlin, M., McElroy, E., Bentall, R.P., Reininghaus, U., Murphy, J., 2017. The Psychosis Continuum: Testing a Bifactor Model of Psychosis in a General Population Sample. *Schizophr. Bull.* 43, 133–141. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw067>

Shimizu, A., Endo, M., Yamaguchi, N., Torii, H., Isaki, K., 1985. Hand preference in schizophrenics and handedness conversion in their childhood. *Acta Psychiatr. Scand.* 72, 259–265.

Simpson, G.M., Angus, J.W., 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 212, 11–19.

Sommer, I., Ramsey, N., Kahn, R., Aleman, A., Bouma, A., 2001. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 178, 344–351.

Steinberg, M.L., Ziedonis, D.M., Krejci, J.A., Brandon, T.H., 2004. Motivational interviewing with personalized feedback: a brief intervention for motivating smokers with schizophrenia to seek treatment for tobacco dependence. *J. Consult. Clin. Psychol.* 72, 723–728. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.72.4.723>

Tidey, J.W., Colby, S.M., Xavier, E.M.H., 2014. Effects of smoking abstinence on cigarette craving, nicotine withdrawal, and nicotine reinforcement in smokers with and without schizophrenia. *Nicotine Tob. Res. Off. J. Soc. Res. Nicotine Tob.* 16, 326–334. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntt152>

Tienari, P., Wynne, L.C., Läksy, K., Moring, J., Nieminen, P., Sorri, A., Lahti, I., Wahlberg, K.-E., 2003. Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160, 1587–1594. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1587>

Torrey, E.F., Bartko, J.J., Lun, Z.-R., Yolken, R.H., 2007. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 33, 729–736. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl050>

Torrey, E.F., Yolken, R.H., 2018. To the Editor: How statistics killed the cat. *Psychol. Med.* 48, 175.

<https://doi.org/10.1017/S0033291717001155>

- Ursini, G., Punzi, G., Chen, Q., Marengo, S., Robinson, J.F., Porcelli, A., Hamilton, E.G., Mitjans, M., Maddalena, G., Begemann, M., Seidel, J., Yanamori, H., Jaffe, A.E., Berman, K.F., Egan, M.F., Straub, R.E., Colantuoni, C., Blasi, G., Hashimoto, R., Rujescu, D., Ehrenreich, H., Bertolino, A., Weinberger, D.R., 2018. Convergence of placenta biology and genetic risk for schizophrenia. *Nat. Med.* 24, 792–801. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0021-y>
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R.V., Ravelli, A., 2000. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr. Res.* 45, 11–20.
- van Os, J., Kenis, G., Rutten, B.P.F., 2010. The environment and schizophrenia. *Nature* 468, 203–212. <https://doi.org/10.1038/nature09563>
- Vaucher, J., Keating, B.J., Lasserre, A.M., Gan, W., Lyall, D.M., Ward, J., Smith, D.J., Pell, J.P., Sattar, N., Paré, G., Holmes, M.V., 2018. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Mol. Psychiatry* 23, 1287–1292. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.252>
- Verdoux, H., Mury, M., Besançon, G., Bourgeois, M., 1996. [Comparative study of substance dependence comorbidity in bipolar, schizophrenic and schizoaffective disorders]. *L'Encéphale* 22, 95–101.
- Vermeulen, J.M., Schirmbeck, F., Blankers, M., van Tricht, M., Bruggeman, R., van den Brink, W., de Haan, L., Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators, 2018. Association Between Smoking Behavior and Cognitive Functioning in Patients With Psychosis, Siblings, and Healthy Control Subjects: Results From a Prospective 6-Year Follow-Up Study. *Am. J. Psychiatry* appiajp201818010069. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18010069>
- Walker, E., Lewis, N., Loewy, R., Palyo, S., 1999. Motor dysfunction and risk for schizophrenia. *Dev. Psychopathol.* 11, 509–523.
- Walker, E.F., Savoie, T., Davis, D., 1994. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 20, 441–451.
- Webb, J.R., Schroeder, M.I., Chee, C., Dial, D., Hana, R., Jeeff, H., Mays, J., Molitor, P., 2013. Left-Handedness Among a Community Sample of Psychiatric Outpatients Suffering From Mood and Psychotic Disorders. *SAGE Open* 3, 2158244013503166. <https://doi.org/10.1177/2158244013503166>
- Werbeloff, N., Drukker, M., Dohrenwend, B.P., Levav, I., Yoffe, R., van Os, J., Davidson, M., Weiser, M., 2012. Self-reported attenuated psychotic symptoms as forerunners of severe mental disorders later in life. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 467–475. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1580>
- Wing, V.C., Bacher, I., Sacco, K.A., George, T.P., 2011. Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. *Psychiatry Res.* 188, 320–326. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.05.037>
- Wood, S.J., Pantelis, C., Yung, A.R., Velakoulis, D., McGorry, P.D., 2009. Brain changes during the onset of schizophrenia: implications for neurodevelopmental theories. *Med. J. Aust.* 190, S10-13.
- Xu, B., Ionita-Laza, I., Roos, J.L., Boone, B., Woodrick, S., Sun, Y., Levy, S., Gogos, J.A., Karayiorgou, M., 2012. De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nat. Genet.* 44, 1365–1369. <https://doi.org/10.1038/ng.2446>
- Yokoyama, N., Sasaki, H., Mori, Y., Ono, M., Tsurumi, K., Kawada, R., Matsumoto, Y., Yoshihara, Y., Sugihara, G., Miyata, J., Murai, T., Takahashi, H., 2018. Additive Effect of Cigarette Smoking on Gray Matter Abnormalities in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 44, 535–541. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx092>
- Yucel, M., Bora, E., Lubman, D.I., Solowij, N., Brewer, W.J., Cotton, S.M., Conus, P., Takagi, M.J., Fornito, A., Wood, S.J., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2010. The Impact of Cannabis Use on Cognitive Functioning in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Existing Findings and New Data in a First-Episode Sample, in: *Schizophr Bull.*
- Yung, A.R., Phillips, L.J., Yuen, H.P., McGorry, P.D., 2004. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr. Res.* 67, 131–142. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00192-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00192-0)
- Zammit, S., Moore, T.H., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R., Jones, P.B., Burke, M., Lewis, G., 2008. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review, in: *Br J Psychiatry. England*, pp. 357–63.
- Zubin, J., Spring, B., 1977. Vulnerability: A new view of schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 86, 103–126. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.86.2.103>

Table des illustrations

Dans la partie IV (Résultats)

Figure 1 : Scores moyens aux items de la PQ 16 chez 50 adolescents hospitalisés pour un premier épisode psychiatrique

Figure 2 : Distribution des expériences de type psychotiques évaluées avec la PQ 16 chez 50 adolescents hospitalisés pour un premier épisode psychiatrique

Dans la partie V (Discussion et perspectives)

Figure 3 : Figure 3 - Synthèse clinique de nos hypothèses de travail sur les profils trajectoriels de patients souffrant de troubles schizophréniques

Figure 4 : Approche multifactorielle et modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie (adapté de Howes et al, Lancet, 2013)

Figure 5 : Equilibre dopaminergique et exposition au THC/Nicotine lors du neurodéveloppement tardif : profils comportementaux chez des souris hypo/hyperdopaminergiques